

Aus dem Institut für Klinische Physiologie der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. med. K. Hierholzer

**Thermische Einflüsse auf vasoaktive Wirkungen am
Arterien- und Venensegment.
Vergleichende Untersuchungen am isolierten
Kaninchenohrpräparat.**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Wilfried Herbst
aus Berlin

1977

Aus dem Institut für Klinische Physiologie der
Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. med. K. Hierholzer

**Thermische Einflüsse auf vasoaktive Wirkungen am
Arterien- und Venensegment.
Vergleichende Untersuchungen am isolierten
Kaninchenohrpräparat.**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wilfried Herbst

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. H. L. Thron

Korreferent: Prof. Dr. S. Schuchhardt



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. 3. 1977

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	<u>Seite</u>
1. Einleitung	5
2. Methodik	11
2.1. Allgemein	11
2.2. Einzelheiten	11
2.2.1. Versuchstiere und Vorbehandlung	11
2.2.2. Herstellung des Ohrpräparates	11
2.2.3. Details der Perfusionsanordnung	12
2.2.4. Gemessene Parameter	13
2.2.5. Getestete Substanzen	14
3. Ergebnisse	15
3.1. Arterielle und venöse Segmentreaktionen auf Adrenalin- und Kalium-Tyrodeperfusion	15
3.2. Arterielle und venöse Segmentreaktionen auf Bradykininperfusion	21
3.3. Der Einfluß der Temperatur auf die zeit- lichen Kontraktionsparameter bei Adrenalin- und Bradykininperfusion	22
4. Diskussion	24
4.1. Kritik der eigenen Methodik	24
4.2. Kritik der Ergebnisse	26
4.2.1. Arterien- und Venenreaktionen auf Adrenalineinwirkung und Kalium- Erhöhung im Perfusionsmedium	26
4.2.1.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate	26
4.2.1.2. Kommentar	26
4.2.2. Arterien- und Venenreaktionen auf Bradykininperfusion	31
4.2.2.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate	31
4.2.2.2. Kommentar	31

4.2.3. Temperatureinflüsse auf arterielle und venöse Gefäßweite und den Effekt vasoaktiver Stimuli	34
4.2.3.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate	34
4.2.3.2. Kommentar	35
5. Zusammenfassung	41
Literaturverzeichnis	44
Lebenslauf	65

1. Einleitung

Folkow und Mellander (72) stellten 1964 einer zusammenfassenden Arbeit über das Venensystem folgenden Satz voran: "The veins were too often considered as admittedly necessary but certainly dull draining pipes deserving medical attention mainly as suitable places for taking samples or for giving drugs." Damit sollte wahrscheinlich nicht nur das relativ geringe Interesse charakterisiert werden, das den postkapitären Abschnitten des Blutgefäßsystems im Rahmen der Kreislaufforschung häufig zuteil wird, sondern die genannten Autoren wollten auch auf gewisse funktionelle Unterschiede zwischen venösem und arteriellem Kreislaufschenkel hinweisen, die zwar im Prinzip schon seit längerem bekannt sind (9, 52, 72, 73, 76, 88, 95, 100, 146, 147, 177, 181, 197, 205, 216, 219), deren Bedeutung jedoch gerade in den letzten 25 Jahren immer stärker auch in das Bewußtsein der praktischen Medizin rückte. Genannt sei hier als Beispiel das Konzept vom "Niederdrucksystem des Kreislaufs" (83, 84, 85, 86), ohne das die moderne Intensivüberwachung des Blutvolumenstatus von Risikopatienten mittels Dauerkontrolle des zentralen Venendruckes kaum denkbar wäre (35, 137, 144, 147).

Faßt man die genannten Unterschiede zwischen beiden Gefäßabschnitten näher ins Auge, so beziehen sie sich sowohl auf ihr passiv-elastisches Dehnungsverhalten als auch auf die aktive Kontraktilität ihrer glatten Wandmuskulatur. Bezüglich des erstgenannten Parameters sind Unterschiede zwischen peripheren Arterien und Venen angesichts der stark differierenden Wandstärken (14, 76, 95, 117, 138) von vornherein zu erwarten. In der Tat wird übereinstimmend von mehreren Autoren die meist wesentlich stärkere Weitbarkeit der venösen Kreislaufseite hervorgehoben (9, 13, 14, 21, 86, 101, 117); sie ist mit der Fähigkeit verbunden, größere Blutvolumina bereits bei relativ geringen Druckveränderungen aufzunehmen bzw. zu speichern. Dabei muß allerdings neben dem transmuralen Venendruck gleichzeitig auch der Dauerkontraktionszustand der Venenmuskulatur mit berücksichtigt werden, da er

die Weitbarkeit dieser sogenannten "Kapazitätsgefäße" erheblich beeinflussen kann (9, 14, 72, 88, 193, 216). Hinzu kommt, daß gerade beim Menschen in denjenigen Venen, die - wie beispielsweise die Hautvenen der Unterextremität - über einen längeren Zeitraum hinweg höheren Dehnungsdrücken ausgesetzt sind, die Wandmuskulatur eine den Arterien durchaus vergleichbare Stärke erreichen kann (14, 87, 138).

Eine der ebenfalls schon frühzeitig erkannten Eigenschaften peripherer Blutgefäße ist die Fähigkeit ihrer glatten Wandmuskulatur auf sehr unterschiedliche Einflüsse mit aktiven Weitenänderungen zu reagieren. Dies gilt im Prinzip für venöse "Kapazitätsgefäße" ebenso wie für präkapilläre "Widerstandsgefäße" gleichermaßen, wobei allerdings quantitative Differenzen im Ausmaß und Zeitablauf derartiger Kontraktionen häufig beschrieben wurden (3, 5, 88, 103, 105, 152, 158, 193, 217). Sie lassen sich zum Teil ebenfalls aus der unterschiedlichen Ausstattung mit glatter Wandmuskulatur erklären; z. T. wurden auch andere mechanische Faktoren dafür verantwortlich gemacht (152, 193).

Schwieriger zu interpretieren sind einige immer wieder beschriebene qualitative Reaktionsunterschiede zwischen prä- und postkapillärer Gefäßmuskulatur (8, 30, 61, 71, 95, 102, 148, 153, 154, 173, 185).

a) In zahlreichen Organgefäßbetten kommt es auf Innendrucksteigerung zu einer als sogenannter "Autoregulation der Organdurchblutung" oder - nach ihrem Entdecker - auch als "Bayliss-Effekt" (16) bekannten konstriktorischen Reaktion der Widerstandsgefäße.

Daß es sich dabei in der Tat um eine aktive Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur handelt, wird vor allem durch die Beobachtung nahegelegt, daß sie mittels Papaverininfusion mit großer Sicherheit ausgeschaltet werden kann. (196). Nach Bayliss (16) und vor allem Folkow und Mitarbeitern (62, 63, 66, 67, 68, 74) handelt es sich dabei um die Modifikation

einer gewissen auch als Basaltonus bezeichneten Grundaktivität der glatten Gefäßwandmuskulatur, die zwar nerval beeinflussbar, im Prinzip jedoch myogenen Ursprungs ist und analog zur Gefäßspontanrhythmik die Existenz intramuraler Schrittmacher voraussetzt (Einzelheiten s. u.); sie wird auch dann aufrechterhalten oder sogar verstärkt, wenn das betreffende Gefäß denerviert wird oder die Speicherung von andrenergen Neurotransmittersubstanzen durch Verabreichung von Reserpin aufgehoben wird (2, 63, 74).

Nach Befunden mehrerer Untersucher (67, 74, 154, 155) scheint das genannte Phänomen jedoch nur an den präkapillären Gefäßen und Sphinkteren aufzutreten, während es an den postkapillären Segmenten in der Regel nicht auslösbar ist, was möglicherweise für eine unterschiedliche Genese des Basaltonus beider Gefäßabschnitte spricht. Auch die von Abboud und Eckstein (2) am Extremitätengefäßbett des Hundes erhobenen Befunde, daß nach Reserpinvorbehandlung durch Noradrenalin induzierte konstriktorische Reaktionen zwar bei den Widerstandsgefäßen nicht jedoch bei den Venensegmenten durchweg stärker ausfielen, lassen sich in diesem Sinne deuten.

b) Aus der Literatur ist bekannt, daß Temperaturveränderungen stark differierende Auswirkungen auf Arterien- bzw. Venensegmente haben können (6, 173, 185). Wie sich vor allem bei Untersuchungen an menschlichen Extremitäten ergab (88, 192, 194), hat lokale Temperaturerhöhung auf Werte über 25-30°C zwar eine ausgeprägte Weitenzunahme der Hautwiderstandsgefäße zur Folge, beeinflusst dagegen die Kapazitätsgefäße kaum. Anders bei lokaler Kälteeinwirkung. Hier fand sich umgekehrt eine ausgeprägte Venenkonstriktion, während die zusätzliche Durchblutungsdrösselung nur noch gering war.

c) Arterielle und venöse Gefäße weisen gegenüber einigen vasoaktiven Substanzen charakteristische Wirkungsunterschiede auf. Als Beispiel hierfür sei das von Rocha e Silva, Beraldo und Rosenfeld (171) entdeckte und aufgrund seiner chemischen

Eigenschaften als Polypeptid klassifizierte Bradykinin genannt, ein körpereigener hochaktiver Wirkstoff, dessen physiologische bzw. pathophysiologische Bedeutung noch nicht in allen Punkten geklärt ist (134, 187), der aber sicherlich bei der Durchblutungsanpassung verschiedener Drüsen eine gewisse Rolle spielt (111, 112, 113). Bezüglich der Wirkung des Bradykinins auf die glatte Gefäßmuskulatur ist eine stark dilatatorische Reaktion der Widerstandsgefäße mehrfach beschrieben worden (45, 50, 55, 57, 58, 75, 141, 160, 169, 171), jedoch wurde bei zahlreichen Untersuchungen auch über eine ausgeprägte weder durch α - noch durch β -Rezeptorenblocker aufzuhebende venokonstriktorische Wirkung berichtet (22, 48, 59, 98, 99, 120, 122, 123, 199).

Ein gemeinsames Grundmuster, auf das die genannten Unterschiede zurückzuführen seien, wurde von Folkow (67, 68) sowie von Mellander und Mitarbeitern (154) vorgeschlagen. Sie gingen dabei aus von einer Hypothese von Bozler (25, 26), wonach die glatte Muskulatur allgemein in einen "single-unit" und in einen "multi-unit" Typ einzuteilen ist; nur beim erstgenannten Typ sei der Grund- oder Basaltonus auf eine autonomyogene Grundaktivität der glatten Muskelzellen zurückzuführen, während der Dauertonus beim glatt muskulären Typ II eine intakte Innervation voraussetzt. Innerhalb der meisten peripheren Gefäßbetten entsprächen die präkapillären Widerstandsgefäße dem Typ I, während die postkapillären Venensegmente zum Typ II zu rechnen seien.

Entsprechend der oben dargestellten Hypothese wäre zu postulieren, daß eine Gefäßspontanrhythmik, wie sie bei den präkapillären Gefäßen sowohl an intakten Gefäßbetten als auch an isolierten Gefäßpräparaten in zahllosen Experimenten beobachtet wurde (20, 33, 39, 53, 79, 81, 89, 97, 124, 164, 185, 186, 210) bei denervierten Venenabschnitten völlig fehlt. Nun weisen aber bereits ältere und neuere Beobachtungen am Gefäßbett des Fledermausflügels (40, 127, 128, 157, 212, 213) darauf hin, daß auch Venen prinzipiell zu spontanrhythmischen Weitenänderungen fähig sind. In letzter Zeit konnten darüber

hinaus aber auch an anderen Venenabschnitten spontanrhythmische Phänomene zweifelsfrei nachgewiesen werden (10, 12, 28, 94, 214).

Hinsichtlich der Ursache der Gefäßspontanrhythmik wurden recht unterschiedliche Theorien entwickelt. Ihre neurogene Entstehung wurde von Günther (97) postuliert, der speziell auf die vereinzelt zwischen den Gefäßmuskelschichten auftretenden marklosen Nervenfasern hinwies. Wie bereits Stübel (186) und Tigerstedt (197) vertritt allerdings die überwiegende Mehrheit aller Untersucher (68, 118, 154, 184) eine autogene Entstehung derartiger rhythmischer Gefäßkontraktionen. In der Tat konnte mittels elektrophysiologischer Ableitetechniken der Nachweis von intramural-myogenen Schrittmacherzentren innerhalb der Gefäßwandmuskularis mit transzellulärer Erregungsfortleitung geführt werden (18, 19, 110, 118, 125, 126). Daß diese Untersuchungen auch an Venenpräparaten stattfanden, läßt vermuten, daß zumindest ein Teil auch der glatten Venenmuskulatur ein gewisses Maß an myogener Grundaktivität aufweist.

Es erhebt sich dementsprechend die Frage, ob generell die in der Literatur beschriebenen Unterschiede im Reaktionsmuster von arteriellen- und venösen Gefäßsegmenten beim Warmblüter auf der Grundlage der Folkow'schen Arbeitshypothese interpretierbar sind.

Folgende Fragen stellen sich dabei im einzelnen:

- 1) Lassen sich durch Einwirkung vasoaktiver Substanzen, Änderungen des extrazellulären Milieus, z. B. K^+ -Depolarisation u. dgl. auch an Hautgefäßbetten höherer Warmblüter mit einiger Regelmäßigkeit spontanrhythmische Venenkontraktionen auslösen, wie es u. a. bereits für die Venen des Fledermausflügels gezeigt wurde?

2) Bleibt bei gezielter Beeinflussung der intramuralen Schrittmacherzentren und der Stoffwechselvorgänge innerhalb der Gefäßwand, wie sie z. B. bei Einwirkung unterschiedlicher Temperaturen zu erwarten ist, das geschilderte abweichende Reaktionsmuster von Arterie und Vene erhalten bzw. in welcher Weise wird es modifiziert?

3) Wie wird das unterschiedliche Reaktionsmuster von Arterien und Venen wie es z. B. bei Einwirkung von Bradykinin gefunden wurde durch die speziell unter 2) genannten Einflüsse modifiziert?

Die hier zu schildernden Untersuchungen am isolierten Kaninchenohrpräparat sollten einen experimentellen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen liefern.

2. Methodik

2.1. Allgemein

Ein kritischer Punkt vor allem bei den vielen der einleitend beschriebenen tierexperimentellen Perfusionsuntersuchungen war, daß die verschiedenen Gefäßsegmente, selbst wenn sie vom gleichen Organgefäß stammten, nicht synchron genau unter identischen Bedingungen getestet wurden. Zur Beantwortung der oben gestellten Fragen wurde daher mit Hilfe des isolierten Kaninchenohres ein Präparat zur kombinierten, synchronen Perfusion von Arterien- und Venensegment entwickelt und auf seine Reaktivität gegenüber Temperaturveränderungen sowie vasoaktiven Substanzen (Adrenalin, Kalium-Tyrolöser, Bradykinin) getestet.

2.2. Einzelheiten

2.2.1. Versuchstiere und Vorbehandlung

Als Versuchstiere dienten Langohrkaninchen unterschiedlicher Rasse und beiderlei Geschlechts. Das Körpergewicht lag zwischen 2,5 und 4 kg. Vor der Herstellung des Ohrpräparates wurden die Tiere in der Regel zwei Tage lang mit Reserpin vorbehandelt (1,5 mg Serpasil^R der Firma Ciba pro kg Körpergewicht).

2.2.2. Herstellung des Ohrpräparates

Nach Tötung der Tiere mittels Genickschlag wurden beide Ohren sofort an der Ohrwurzel abgetrennt und in vorbereitete mit Standardtyrolöser gefüllte Aufbewahrungsgefäße eingelegt. Eine Narkose wurde vermieden, um Beeinflussungen der Gefäßreaktivität durch das verabreichte Anästhetikum auszuschließen. Die Präparation des Ohrpräparates erfolgte entweder nach zeitweiliger Aufbewahrung bei 4°C im Kühlschrank oder aber unmittelbar in folgender Weise: Nach schonender Hautabtrennung über der ganzen Dorsalfläche des Ohres mittels einem scharfen Skalpell wurde mit Hilfe eines Operationsmikroskopes

je ein kurzes Stück der Zentralarterie an der Ohrwurzel sowie der Marginalvene an einer möglichst weit distalen Lokalisation frei präpariert. In das proximale Ende der Arterie sowie das distale Ende der Marginalvene wurden dann die möglichst weitlumigen Perfusionskatheter aus Polyäthylen eingebunden sowie das entgegengesetzte Gefäßende breit eröffnet. Die Länge beider Gefäßsegmente betrug meist etwa 10 cm. Als nächstes wurden dann mittels eines feinen Elektrokauters alle sichtbaren Gefäßabgänge in ca. 1 bis 2 mm Entfernung von den jeweiligen Hauptsegmenten schonend und mit großer Vorsicht verschlossen, so daß im Versuch praktisch nur noch die beiden Segmente von Zentralarterie und Marginalvene perfundiert wurden. Das Ohr wurde nach der Präparation in der Regel bis zum folgenden Tag im Kühlschrank aufbewahrt (Tyrodelösung) und danach, gelegentlich aber auch sofort, an die Perfusionsanordnung angeschlossen.

2.2.3. Details der Perfusionsanordnung (vgl. Abb. 1)

Ihr Prinzip bestand in der druckkonstanten Simultanperfusion von arteriellem und venösem Gefäßsegment aus einem identischen Perfusionsreservoir bei getrennt geführten Perfusionsschläuchen und jeweils gesonderter Durchflußregistrierung. Das Perfusionsreservoir bestand aus zwei mittels eines Thermostaten auf identische Temperatur eingeregelter Infusionsflaschen, von denen die eine mit Standardtyrodelösung, die zweite mit der jeweiligen Testlösung gefüllt war. Beide wurden konstant mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2) durchperlt; der pH-Wert der Lösungen lag dementsprechend bei 7,4. Zum Zweck der Perfusion wurde in beiden Flaschen mittels eines automatisch ausgleichenden Druckreduzierventils (Fa. Dräger) ein konstanter Druck von 200 mm Hg eingestellt. Danach wurde das isolierte Ohr in das Badgefäß (vgl. Abb. 1) eingebracht, arterielles und venöses Segment an die Perfusion angeschlossen und bis zum Temperatúrausgleich perfundiert. Die Messung der Durchflußraten erfolgte getrennt durch fortlaufende Re-

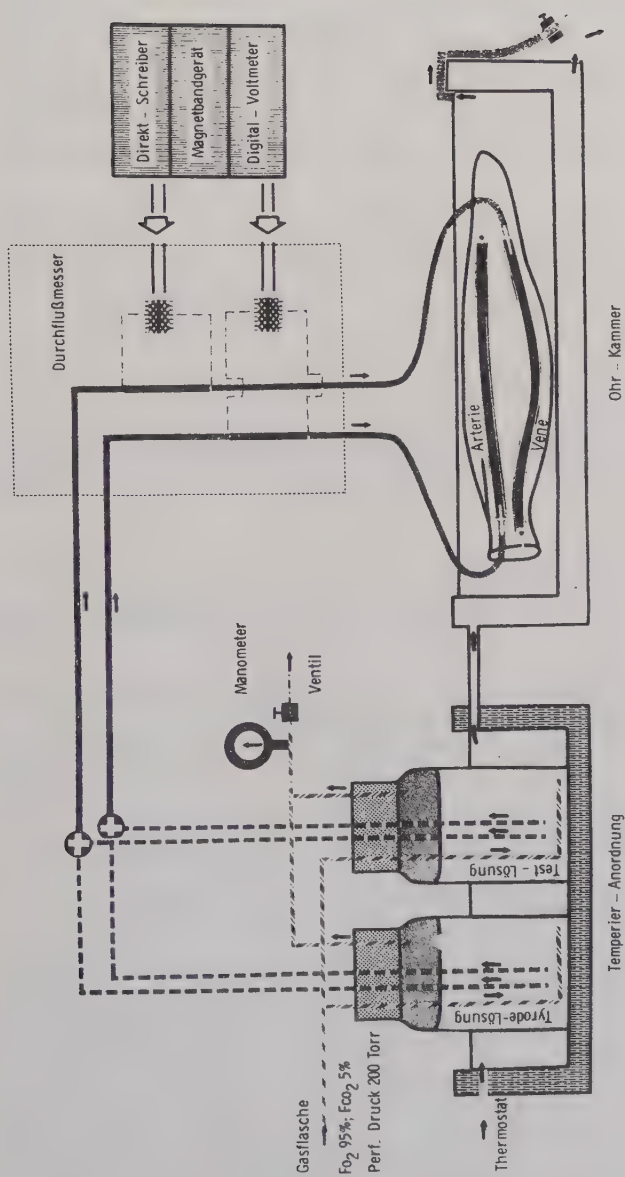


Abb. 1

Schematische Versuchsanordnung zur getrennten Segmentperfusion am isolierten Kaninchenoehr.
Einzelheiten vgl. Text.

gistrierung der Längsdruckabfälle in einer in die Perfusions-schlauchsysteme beider Gefäßsegmente eingeschalteten geeichten Kapillare mittels Differentialdruckelementen (Firma Hewlett-Packard). Diese waren zur Direktaufzeichnung und Sichtbarmachung der Durchflußänderungen über Trägerfrequenz-verstärker an

a) einen Dreikanalkompensationsschreiber (Fa. Linseis) mit vollautomatischer Bereichsumschaltung

b) ein Digitalvoltmeter (Fa. Philips) angeschlossen.

2.2.4. Gemessene Parameter

a) Das Längsdruckgefälle im Perfusionssystem ($P_1 - P_2$) als Differenz zwischen Perfusionsdruck P_1 und dem Ausflußdruck P_2 am offenen Ende der beiden Gefäßsegmente (entsprechend Atmosphärendruck).

b) Die beiden Durchflußraten $\dot{Q}_a$ bzw. $\dot{Q}_v$ ergaben sich mit Hilfe der oben bereits beschriebenen Durchflußmeßanordnungen (vgl. Abb. 1).

c) Die Strömungswiderstände beider Perfusionsschlauchsysteme ohne Anschluß der jeweiligen Gefäßsegmente ($R_{a \text{ system}}$ bzw. $R_{v \text{ system}}$). Sie wurden vor jeder Ohrperfusion gesondert ermittelt.

d) Die Absolutwerte beider Gefäßsegmentwiderstände als

$$R_a = \frac{P_1 - P_2}{\dot{Q}_a} - R_{a \text{ system}} \quad \text{bzw.} \quad R_v = \frac{P_1 - P_2}{\dot{Q}_v} - R_{v \text{ system}}$$

e) Die induzierten Veränderungen beider Gefäßsegmentwiderstände in % der Initialsegmentwiderstände R_a respektive R_v .

2.2.5. Getestete Substanzen

Folgende Substanzen wurden auf ihre vasoaktive Wirkung hin geprüft:

- a) Adrenalin als Suprarenin^R der Fa. Hoechst
- b) Bradykinin der Fa. Sandoz

Die notwendige Testkonzentration wurde jeweils durch Verdünnen der Stammlösung 1:1000 mit Tyrodelösung erhalten.

c) Tyrodelösung mit erhöhter Kaliumkonzentration (zur Aufrechterhaltung der Isoosmolarität wurde die Natriumkonzentration entsprechend vermindert).

d) Tyrodelösung mit erhöhter Kalium- und Calciumkonzentration.

3. Ergebnisse

3.1. Arterielle und venöse Segmentreaktionen auf Adrenalin- und Kalium-Tyrodeperfusion

Abb. 2 zeigt an Hand von drei Originalregistrierungen bei drei verschiedenen Temperaturen aus einer Versuchsreihe die Veränderungen der Perfusionsrate $\dot{Q}$ des Arteriensegmentes und des Venensegmentes bei Durchströmung mit Adrenalin in einer Konzentration von 4×10^{-8} g/ml Standardtyrodelösung.

Bei allen drei getesteten Temperaturen kommt es beim arteriellen Segment zu einer anfänglich deutlich überschießenden $\dot{Q}$ -Abnahme, die sich dann auf ein steady state level einpendelt. Auch bei der Vene ist das Gesamtmuster der Flußverminderung ähnlich, zeigt jedoch geringer ausgeprägte Veränderungen.

Ebenso bei allen drei Temperaturen kommt es nach Beginn der Adrenalinperfusion kurz vor Erreichen des Flußminimums zum Auftreten von spontanrhythmischen Schwankungen im Arteriensegment, die in ihrer Amplitude zunehmend größer werden. Dagegen kommt es in Abb. 2 am venösen Segment nur zu ganz schwach angedeuteten rhythmischen Änderungen des Durchflusses. Besonders auffallend ist in Abb. 2 beim Arteriensegment der Temperatureinfluß auf die Spontanfrequenz. Die niedrigste Frequenz von 1,3/min findet sich bei einer Temperatur von 14°C ; sie nahm bei den höheren Temperaturen progressiv zu (24°C : 2,5/min; 41°C : 6,0/min).

Keinen entsprechend eindeutigen Temperaturgang zeigt die Größe der $\dot{Q}$ -Amplituden: Trotz der stark unterschiedlichen Frequenzen beträgt sie bei 14°C und 41°C gleichermaßen etwa 0,3 ml/min; d. h. ca. 20 % der maximalen $\dot{Q}$ -Abnahme. Erheblich kleinere Spontanamplituden sind in Abb. 2B (Perfusionstemperatur von 24°C) zu konstatieren, ein Verhalten, das allerdings nicht regelmäßig zu beobachten war.

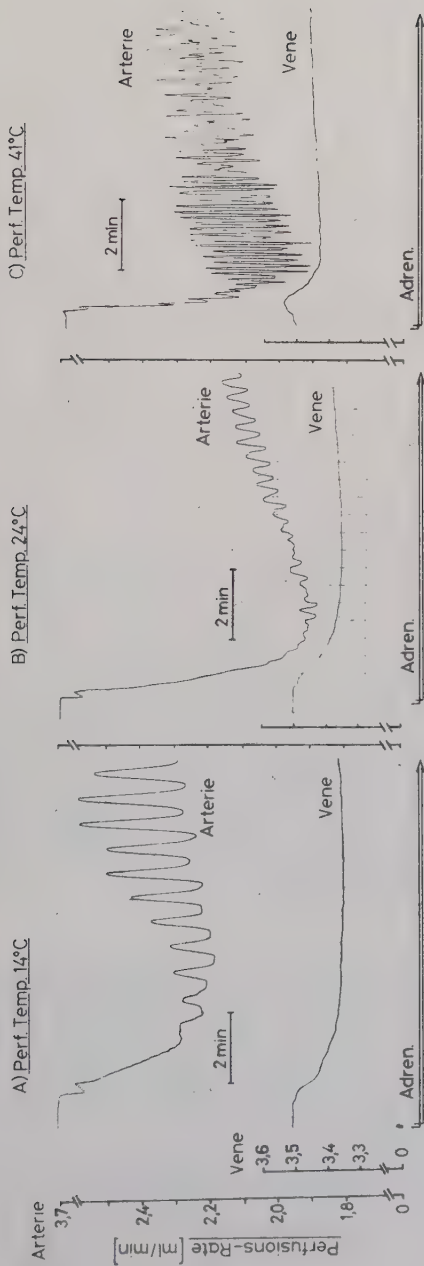


Abb. 2

Die Änderungen von mittlerer Durchflußrate und spontanrhythmischen Durchflußschwankungen auf Adrenalinperfusion ($4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) bei unterschiedlicher Perfusionsstemperatur am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Aufeinanderfolgende Originalregistrierungen aus einem typischen Einzelerperiment.

Hinweis: Da zur Registrierung ein Kompensationsschreiber mit automatischer Meßbereichumschaltung verwendet wurde, kam beim Arteriensegment der steil abfallende Teil der konstriktorischen Durchflußabnahme nicht voll zur Darstellung; (in Abb. 2 durch Unterbrechung des Kurvenzuges sowie der Ordinatenskala angedeutet).

Ebenfalls einen eindeutigen Temperaturgang weist die Zeitdauer bis zum Erreichen des $\dot{Q}$ -Minimums auf. Im Versuch von Abb. 2 benötigte das Arteriensegment bei 14°C 225 sec, bei 24°C 170 sec und bei 41°C ca. 100 sec bis zum Erreichen des Flußminimums. Die entsprechenden Werte für das Venensegment lauten ca. 240 sec, 220 sec und 120 sec. Hinsichtlich des Temperaturganges des Verhaltens der durch Adrenalin verursachten maximalen $\dot{Q}$ -Abnahme demonstrieren die drei Originalregistrierungen von Abb. 2 zumindest beim Arteriensegment ein Verhalten, das charakteristisch für das bei der Mehrzahl dieser Versuchsreihen festgestellte Gesamtverhalten ist.

Wie die Säulendiagramme in Abb. 3 zeigen, ist das bei 24°C zu verzeichnende Maximum der adrenalinbedingten $\dot{Q}$ -Abnahme im arteriellen Segment auch im Mittelwert aus 13 in gleicher Weise durchgeführten Versuchsreihen zu erkennen; allerdings ist in Abb. 3 nicht die Durchflußrate per se, sondern die daraus errechnete prozentuale Zunahme des segmentalen Strömungswiderstandes gegenüber dem Initialwiderstand dargestellt. In ähnlicher Größenordnung wie bei 24°C liegt die mittlere Zunahme des Strömungswiderstandes bei 32°C , während sowohl bei 14°C und 41°C deutlich geringere Widerstandsveränderungen zu verzeichnen sind. Die insgesamt sehr viel schwächere prozentuale Zunahme des Venensegmentwiderstandes zeigt nur eine unbedeutende Temperaturbeeinflussbarkeit. Wenn überhaupt, ist in Abb. 3 bei 41°C eine angedeutete Zunahme der venösen Kontraktionsamplituden zu verzeichnen.

Gleichfalls zu deutlichen Zunahmen der segmentalen Widerstände kommt es, wenn in der Perfusionslösung die Kalium-Konzentration in stärkerem Maße erhöht wird (isoosmolarer Austausch mit Natrium). Abb. 4 zeigt die $\dot{Q}$ -Veränderungen nach Umschalten auf $35,1 \text{ mM/l K}^+$ -Tyrodeperfusion bei 14°C , 32°C und 41°C . Bei allen drei getesteten Temperaturen reagiert das arterielle Segment mit einer deutlichen $\dot{Q}$ -Abnahme. Ähnlich

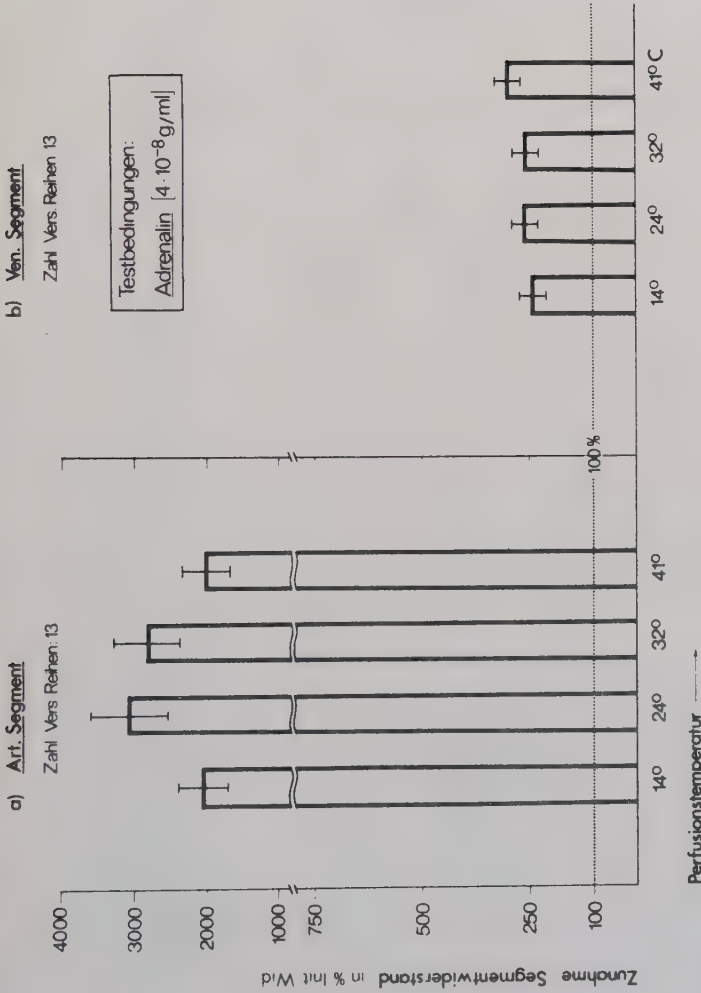


Abb. 3

Die Temperaturabhängigkeit der kontraktilen Reaktionen auf Adrenalinperfusion ($4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates.

Dargestellt sind getrennt für arterielles (Abb. 3 links) und venöses (Abb. 3 rechts) Gefäßsegment sowie die vier untersuchten Perfusionstemperaturen (Einzelstüben) die mittleren Zunahmen des Strömungswiderstandes aus 13 Versuchsreihen in % des Initialwiderstandes sowie der dazugehörige Standardfehler des Mittelwertes.

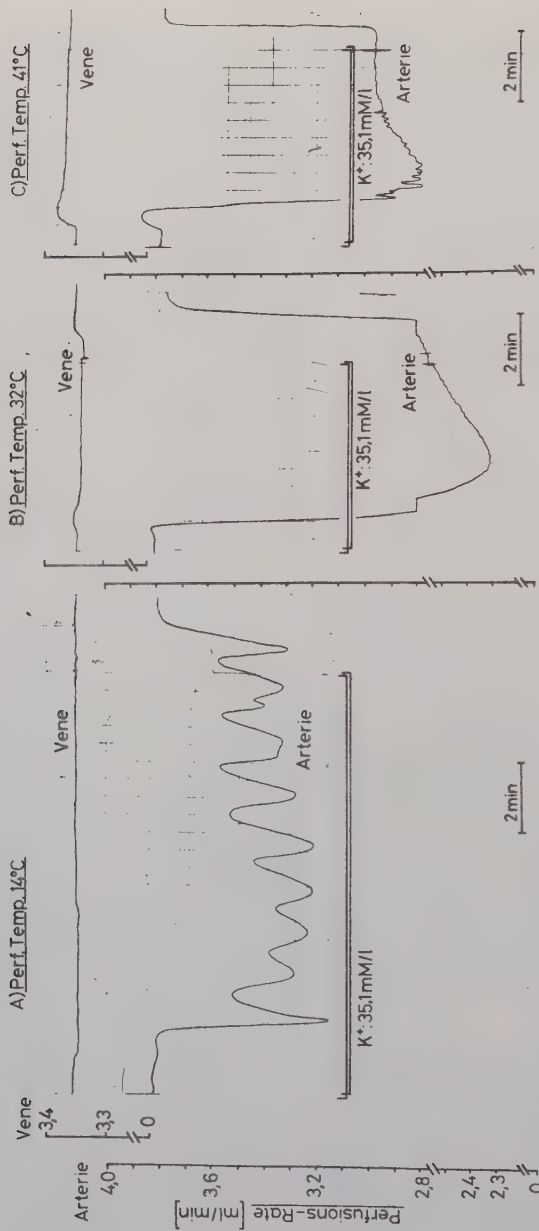


Abb. 4

Die Änderungen von mittlerer Durchflußrate und spontanen rhythmischen Durchflußschwankungen auf K^+ -Erhöhung im Perfusionsmedium (35,1 mmol/l) bei unterschiedlicher Perfusionstemperatur am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Aufeinanderfolgende Originalregistrierungen aus einem typischen Einzelexperiment.

Bezüglich Ordinatarstellung Abb. 4B vgl. Hinweis in Legende zu Abb. 2

wie in Abb. 2 bei Adrenalinperfusion nimmt auch hier nach Erreichen des $\dot{Q}$ -Minimums die Perfusionsrate wieder zu.

Gleichfalls deutlich wird das Einsetzen von spontanrhythmischen Gefäßweitenschwankungen kurz vor Erreichen des $\dot{Q}$ -Minimums. Auch diese Spontanrhythmik zeigt eine deutliche Temperaturbeeinflussbarkeit: Die niedrigste Frequenz ist wie im Fall der adrenalininduzierten Gefäßrhythmik bei 14°C zu verzeichnen, wo sie ca. 0,83/min beträgt, sie steigt bei 32°C dann auf 3,5/min, bei 41°C auf 5/min.

Die relativ stärkste $\dot{Q}$ -Gesamtreaktion des Arteriensegmentes wird in Abb. 4, d. h. bei Perfusion von 35,1 mM/l K^{+} -Tyrodelösung bei einer Temperatur von 32°C erreicht. Der Durchfluß wird hier von 3,75 auf ca. 2,35 ml/min reduziert. Bei 14°C (Abb. 4A) beträgt die $\dot{Q}$ -Minderung demgegenüber nur ca. 0,5 ml/min, bei 41°C (Abb. 4C) ca. 1 ml/min. Dabei fällt jedoch außerdem das Verhalten der Spontankontraktionsamplituden auf: Während sie in Abb. 4 bei 14°C fast 50 % der mittleren $\dot{Q}$ -Minderung ausmachen, treten sie bei 32 und 41°C relativ zur Gesamt- $\dot{Q}$ -Abnahme stark zurück. Allerdings war dieses Grundmuster durchaus nicht bei allen derartigen Experimenten zu beobachten.

Das Venensegment läßt in Abb. 4 nur bei einer Temperatur von 14°C eine geringe Abnahme der Perfusionsrate erkennen, nicht dagegen bei Temperaturen von 32 und 41°C (siehe Abb. 4B und 4C), bei denen sogar eine geringgradige Vasodilatation angedeutet ist. Auch spontanrhythmische Gefäßschwankungen sind generell nicht zu erkennen. Insgesamt kontrahierte sich das Venensegment unter Perfusion mit 35,1 mM/l K^{+} -Tyrodelösung in ganz wenigen Versuchen, oder es war sogar wie in Abb. 4 eine Tendenz zur Dilatation zu erkennen.

Demgegenüber war die Perfusion mit 121,5 mM/l K^+ -Tyrodelösung in der Mehrzahl aller Versuchsreihen nicht nur von einer Kontraktion des Arteriensegmentes, sondern auch des Venensegmentes begleitet. Abb. 5 zeigt dies an Hand von zwei Originalregistrierungen bei 32°C bzw. 14°C. Die $\dot{Q}$ -Abnahme ist im Falle des Venensegmentes bei beiden Temperaturen etwa gleich groß, ebenso ihr zeitlicher Ablauf. Spontane $\dot{Q}$ -Schwankungen sind nicht zu erkennen.

In wesentlichen Punkten anders verhält sich das Arteriensegment: Spontanrhythmische $\dot{Q}$ -Schwankungen sind zwar auch hier unabhängig von der Temperatur nur angedeutet zu erkennen. Die mittlere $\dot{Q}$ -Abnahme verläuft jedoch bei 14°C insgesamt wesentlich protrahierter als bei 32°C. Überhaupt zeigt die Kontraktion in beiden Fällen biphasischen Verlauf: Während bei der höheren Temperatur der 1. Gipfel weit überwiegt, liegt im Fall der niedrigeren Temperatur das zweite $\dot{Q}$ -Minimum sehr viel tiefer.

Die dem ersten $\dot{Q}$ -Minimum entsprechenden mittleren segmentalen Widerstandszunahmen aus allen Versuchsreihen mit 121,5 mM/l K^+ -Tyrodeperfusion sind in Abb. 6 in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt. Das Arteriensegment zeigt einen kontinuierlichen Zuwachs der Widerstandsreaktionen mit steigender Perfusionstemperatur. Die insgesamt nur schwachen Zunahmen des Venensegmentwiderstandes weisen keinen eindeutigen Temperaturgang auf, wenn man von einem gewissen Kontraktionsmaximum bei 32°C absieht.

Wie bereits in den Originalregistrierungen von Abb. 2 und Abb. 4 zum Ausdruck kam, weist die unter Adrenalin- bzw. K^+ -Tyrodeperfusion auftretende Spontanrhythmik eine deutliche Abhängigkeit von der Perfusionstemperatur auf. Die folgende Originalregistrierung (Abb. 7) zeigt in Ergänzung hierzu das Verhalten der Gefäßautorhythmik bei kontinuierlicher Temperatursteigerung. Der dargestellte Versuchsausschnitt wurde während Dauerperfusion mit 4×10^{-8} g/ml Adrenalin in

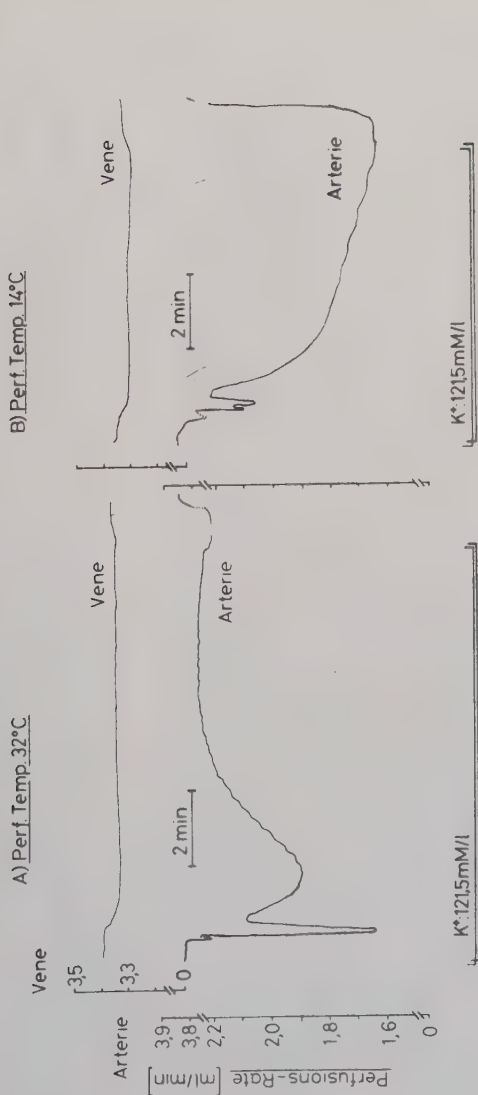


Abb. 5

Die Änderungen von mittlerer Durchflußrate und spontanrhythmischen Durchflußschwankungen auf K^+ -Erhöhung im Perfusionsmedium (121,5 mM/l) bei unterschiedlicher Perfusionstemperatur am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Aufeinanderfolgende Originalregistrierungen aus einem typischen Einzelexperiment.

Bezüglich Ordinatarstellung Abb. 5 vgl. Hinweis in Legende zu Abb. 2.

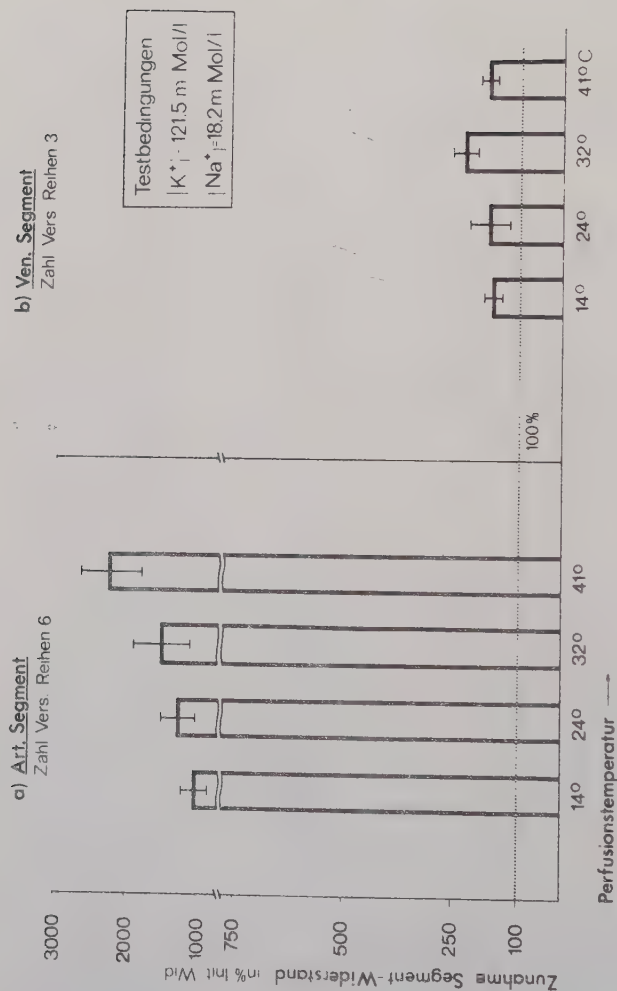


Abb. 6

Die Temperaturabhängigkeit der kontraktile Reaktionen auf K^+ -Erhöhung im Perfusionsmedium ($121,5 \text{ m Mol/l}$) am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Bezüglich der Art der Darstellung vgl. Legende zu Abb. 3. Beachte allerdings die unterschiedliche Anzahl Versuchsreihen für Arterien- und Venensegment.

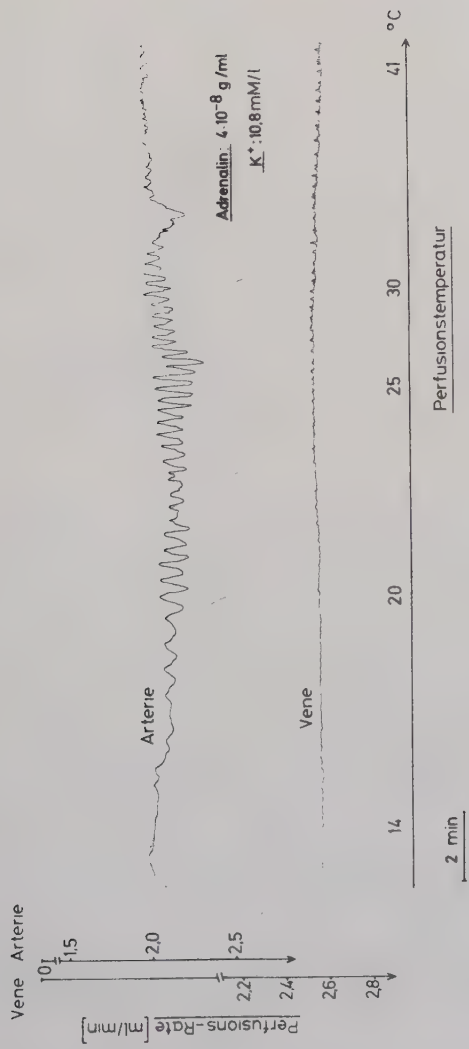


Abb. 7

Das Verhalten von Durchflußrate und spontanrhythmischen Durchflußschwankungen am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenoherpräparates bei allmählicher Temperaturerhöhung von 14°C auf 41°C während Dauerperfusion mit $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml Adrenalin und 10,8 mM K^+ enthaltender Tyrodelösung. Originalregistrierung.

Hinweis: Beginn und Ende der adrenalininduzierten Gefäßkontraktionskurven sind in Abb. 7 nicht dargestellt.

vierfach Kalium angereicherter Tyrodelösung registriert. Bei 14°C zeigen beide Gefäßsegmente eine nur schwach angedeutete Spontanrhythmik. Im Fall des Venensegmentes nimmt sie mit steigender Temperatur zwar deutlich an Frequenz zu, jedoch nur geringgradig an Amplitude. Oberhalb von 24°C kommt es zusätzlich zum Auftreten von mehrphasischen Wellen. Das Arteriensegment zeigt bei 15°C ausgeprägte und rasch an Amplitude zunehmende spontanrhythmische Durchflußwellen. Sie verlaufen zunächst sehr regelmäßig, zeigen jedoch oberhalb von 30°C eine deutliche Tendenz zur Verschmelzung im Sinne eines kontinuierlichen Kurvenverlaufes. Wie bei der Vene ist auch hier eine temperaturabhängige Frequenzzunahme zu erkennen: Von etwa 2/min bei 15°C steigt sie auf 3/min bei 30°C (entsprechend 3/min respektive 5/min bei der Vene).

Die Originalregistrierung in Abb. 8 entstammt einem Versuch mit dem gleichen Perfusionsmedium wie in Abb. 7. Zusätzlich wurde jedoch auch die Calcium-Konzentration auf 10,5 mM/l erhöht. Bemerkenswert sind die extrem hohen Amplituden der Spontanrhythmik beim Arteriensegment. Mit bis zu 1 ml erreichen die größten, bei hoher Perfusionstemperatur auftretenden Q-Schwankungen knapp 40 % der mittleren Perfusionsrate. Bei niedrigeren Perfusionstemperaturen werden nicht nur die Amplituden, sondern auch die Spontanfrequenz deutlich geringer (40°C: 4/min; 15°C: 1,5/min). Auffällig sind weiterhin spindelförmige Amplitudenschwankungen, vergleichbar etwa dem Auftreten von sog. Schwebungen bei Interferenz zweier Sinuswellen eng benachbarter Frequenz mit zwei Knotenstellen bei 29°C und 34°C. Anders als die Arterie läßt in Abb. 8 das Venensegment nur schwach angedeutete spontanrhythmische Q-Schwankungen erkennen.

Der Abb. 9 zugrunde liegende Versuch entsprach in seiner Durchführung den Originalregistrierungen von Abb. 7 und 8, d. h. die Temperatur des Perfusionsmediums stieg kontinuierlich von 15°C auf 30°C an, während die Adrenalinkonzentration

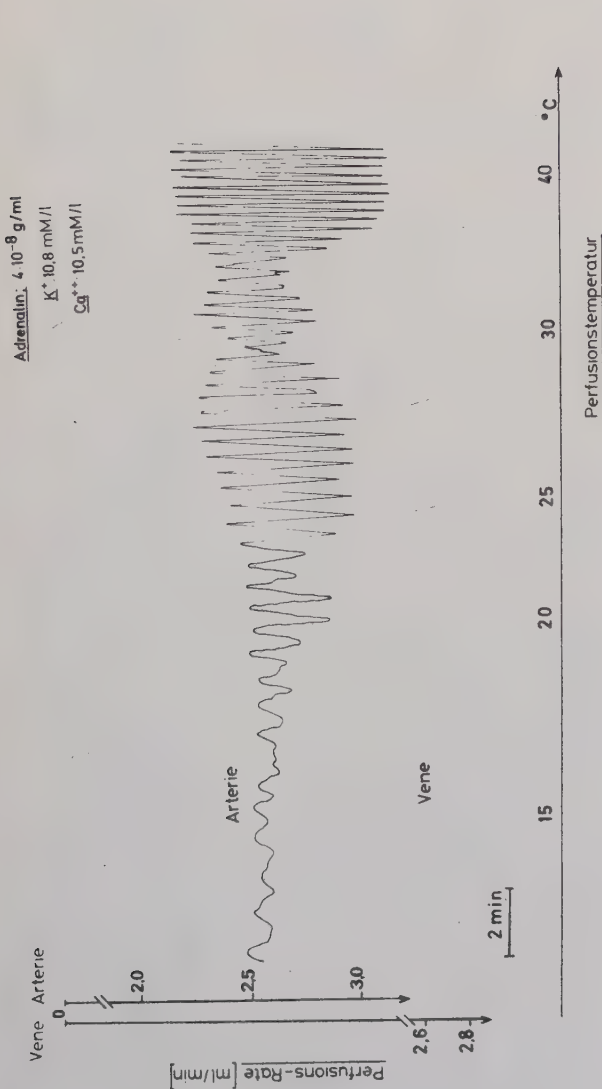
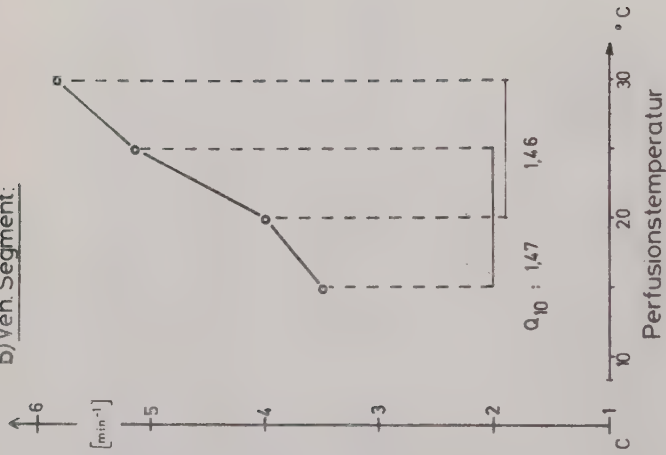


Abb. 8

Das Verhalten von Durchflußrate und spontanrhythmischen Durchflußschwankungen am Arterien- und Venen-segment bei allmählicher Temperaturerhöhung von 15°C auf 40°C während Dauerperfusion mit $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml Adrenalin, 10,8 mM K^+ und 10,5 mM Ca^{2+} .
 Hinweis: Beginn und Ende der adrenalininduzierten Gefäßkontraktionskurven sind ebenso wie in Abb. 7 nicht dargestellt.

b) Ven. Segment:



a) Art. Segment:

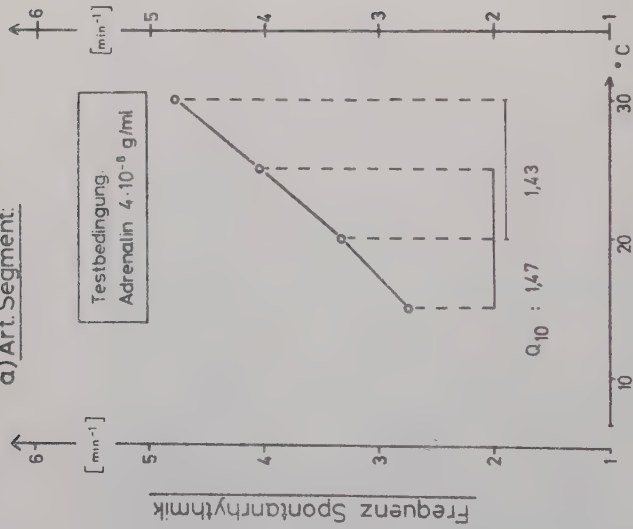


Abb. 9

Die Temperaturabhängigkeit der adrenalininduzierten Spontanfrequenz am Arterien- und Venensegment eines isolierten Kaninchenohrpräparates. Hingetragen sind ferner die errechneten Q_{10} -Werte der Spontanfrequenz für die Temperaturbereiche 15-25 $^{\circ}\text{C}$ bzw. 20-30 $^{\circ}\text{C}$. Adrenalinconcentration im Perfusionsmedium $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml.

Hinweis: Die Temperaturänderung wurde entsprechend dem Vorgehen in Abb. 7 und Abb. 8 kontinuierlich vorgenommen.

konstant blieb. Aus den beim Arterien- und Venensegment gleichermaßen ausgeprägten temperaturabhängigen Frequenzzunahmen der Spontanrhythmik wurden außerdem die Q_{10} -Werte⁺⁾ berechnet. Die erhaltenen Werte unterschieden sich kaum bei beiden Gefäßsegmenten. Eine klare Beziehung zur Höhe der Perfusionstemperatur war ebenfalls nicht zu erkennen.

Abb. 10 entstammt - anders als Abb. 9 - den oben bereits besprochenen Experimenten mit stufenweiser Änderung der Perfusionstemperatur (Temperaturstufen vgl. Abb. 2-6) bei gleichbleibender Adrenalin-konzentration. Die Mittelwerte der bei den einzelnen Temperaturstufen beobachteten Spontanfrequenzen sind in Form von Säulendiagrammen dargestellt, wobei allerdings nur beim Arteriensegment alle vier Stufen berücksichtigt werden konnten. Das venöse Segment zeigte nur bei der Standardtemperatur von 32°C regelmäßig auswertbare Q_{10} -Schwankungen, bei den anderen Testtemperaturen war dies in der Regel nicht der Fall, so daß in Abb. 10 auf eine Gegenüberstellung von Arterie und Vene über den gesamten Temperaturbereich hinweg verzichtet werden mußte.

Wie Abb. 10 erkennen läßt, ergab sich bei den Mittelwerten für arterielle und venöse Spontanrhythmik bei 32°C keine wesentliche Frequenzdifferenz. Verglichen mit den kontinuierlichen Temperaturversuchen von Abb. 9 wurden für die mittleren steady state Frequenzen in Abb. 10 niedrigere Werte ermittelt. Geringgradig höher als in Abb. 9 lagen dagegen die entsprechenden Q_{10} -Werte in Abb. 10, sie lassen außerdem eine leichte Abnahme nach höheren Perfusionstemperaturen erkennen.

⁺⁾ Die Berechnung der Q_{10} -Werte erfolgte generell an Hand der bei den beiden Temperaturstufen $T_{(1)}$, $T_{(2)}$ gemessenen Meßwerte $K_{(1)}$, $K_{(2)}$ mittels der nach Van 't Hoff modifizierten Arrheniusschen Gleichung

$$\log Q_{10} = \frac{10}{T_{(2)} - T_{(1)}} \times \log \frac{K_{(2)}}{K_{(1)}}$$

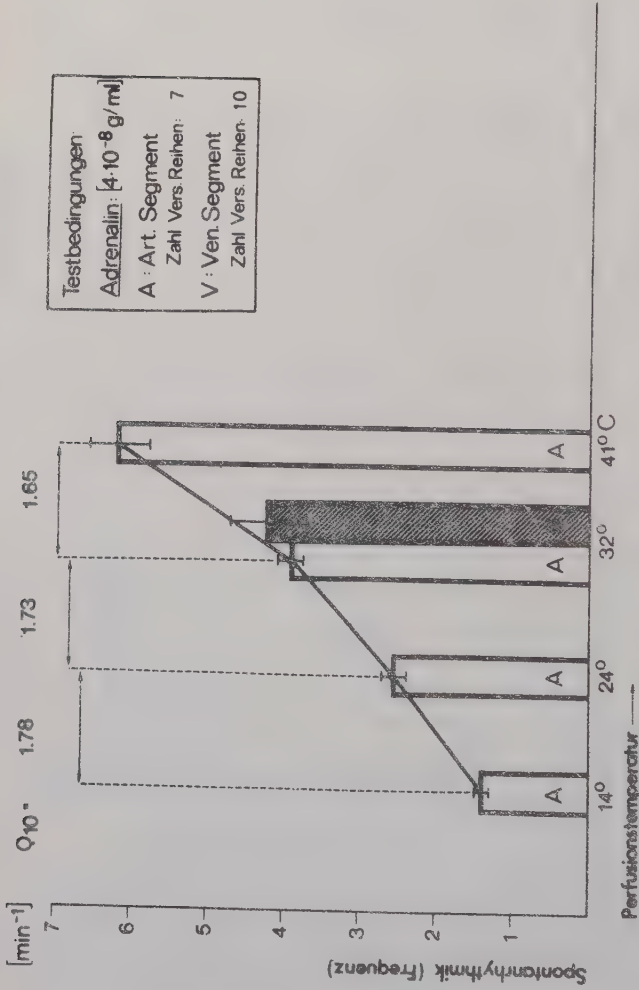


Abb. 10

Die Temperaturabhängigkeit der adrenalininduzierten Spontanfrequenz am Arterien (A)- und Venen (V)-Segment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Dargestellt sind die Mittelwerte der nach Erreichen stationärer Temperaturen registrierten Spontanfrequenzen (Säulen) sowie der Bereich des jeweiligen Standardfehlers des Mittelwertes. Außerdem sind eingetragen die aus den Spontanfrequenzmittelwerten des arteriellen Segmentes errechneten Q_{10} -Werte. Adrenalin-konzentration des Perfusionsmediums $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml.

Hinweis: Für das Venensegment konnten mangels auswertbarer Spontanrhythmus auf den Temperaturstufen 14, 24 und 41°C nur die Spontanfrequenzen bei 32°C berücksichtigt werden. Säule V.

3.2. Arterielle und venöse Segmentreaktionen auf Bradykininperfusion

Charakteristisch für das Reaktionsmuster sowohl bei Adrenalin-
einwirkung als auch bei Erhöhung der K^+ -Konzentration im Per-
fusionsmedium war die erheblich stärkere Ausprägung der arte-
riellen gegenüber der venösen Gefäßkontraktion, ein Phänomen,
das unabhängig von der Perfusionstemperatur auftrat. Daß es
unter bestimmten Bedingungen jedoch auch zum entgegengesetzten
Reaktionstyp kommen kann, erwies sich bei Perfusion beider
Gefäßsegmente mit Bradykinin.

Abb. 11 demonstriert dies an Hand der Segmentflußveränderun-
gen, die bei drei verschiedenen Temperaturen (14°C , 32°C ,
 41°C) nach Umschalten auf Bradykininperfusion (4×10^{-8} g/ml)
auftraten.

Im Gegensatz zur Arterie, die allenfalls bei 14°C eine kaum
wahrnehmbare $\dot{Q}$ -Reduzierung erkennen läßt, kommt es beim
venösen Segment bei allen drei Temperaturstufen zu einer
deutlich ausgeprägten Flußminderung. Eindeutige spontanrhyth-
mische Durchflußschwankungen sind nicht zu erkennen; sie
fehlten auch bei allen übrigen durchgeführten Bradykininver-
suchen. Wie Abb. 11A) weiterhin deutlich aufzeigt, ist die
konstriktorische Reaktion bei einer Perfusionstemperatur von
 14°C am stärksten ausgeprägt, während sie bei den beiden
übrigen Temperaturen geringer ausfällt. Noch stärker ins
Auge fallen allerdings in Abb. 11 die unterschiedlichen Zeit-
dauern bis zum Erreichen des $\dot{Q}$ -Minimums in Abhängigkeit von
der Perfusionstemperatur (bei 14°C : 275 sec, bei 32°C : 210
sec, bei 41°C : 165 sec).

Das völlige Fehlen jeglicher arterieller Konstriktionsreak-
tionen bei Bradykinineinwirkung kommt auch in den Mittel-
werts-Säulendiagrammen von Abb. 12 zum Ausdruck. Als Maß für
die kontraktile Reaktionen wurden wiederum wie in Abb. 3
die prozentuale Zunahme des Segmentwiderstandes herangezogen.
Die ausgeprägte Venenkonstriktion zeigt ihr Maximum bei 14°C
(667 %) und nimmt mit steigender Temperatur dann im Mittel
kontinuierlich ab (24°C : 570 %; 32°C : 540 %; 41°C : 444 %).

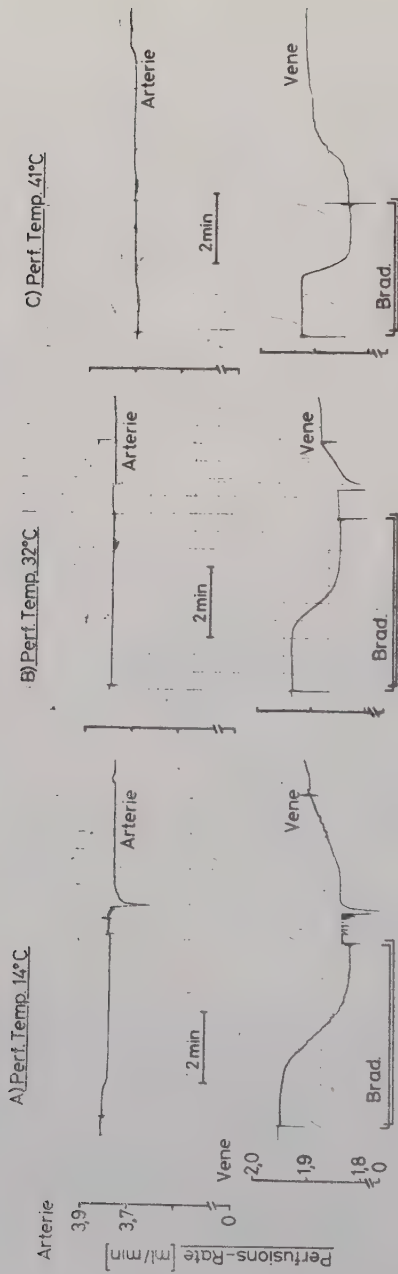


Abb. 11

Die Änderungen von mittlerer Durchflußrate auf Bradykininperfusion ($4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) bei unterschiedlicher Perfusionstemperatur am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Aufeinanderfolgende Originalregistrierungen aus einem typischen Einzelexperiment.

Beachte das Fehlen von spontanrhythmischen Durchflußschwankungen im Vergleich zur Adrenalinperfusion.

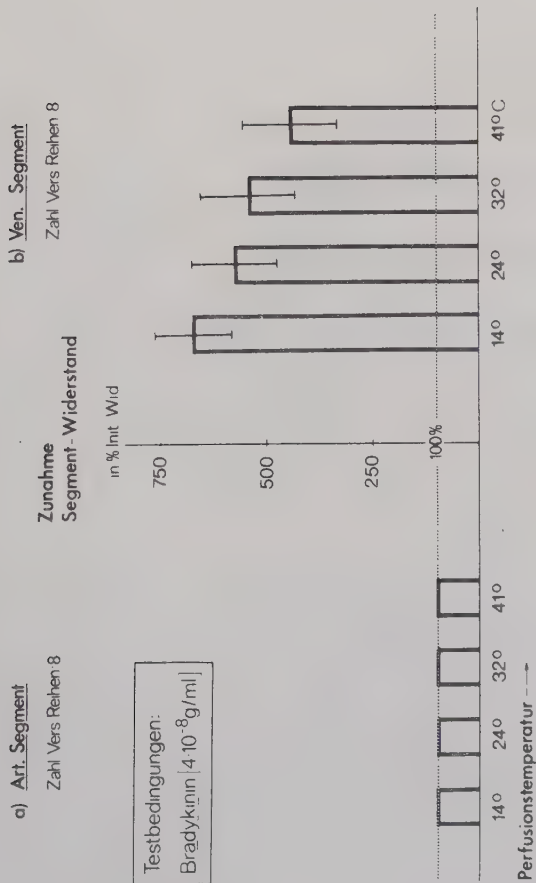


Abb. 12

Die Temperaturabhängigkeit der kontraktile Reaktionen auf Bradykinininfusion ($4 \cdot 10^{-8} \text{g/ml}$) am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates.

Bezüglich der Art der Darstellung vgl. Legende zu Abb. 3. Beachte hier das gänzliche Fehlen der Zunahme des arteriellen Segmentwiderstandes bei allen vier getesteten Perfusionstemperaturen.

3.3. Der Einfluß der Temperatur auf die zeitlichen Kontraktionsparameter bei Adrenalin- und Bradykinin-perfusion

Ebenfalls als Mittelwerts-Säulendiagramme sind in Abb. 13 und 14 die temperaturbedingten Veränderungen der zeitlichen Kontraktionsparameter eingetragen, und zwar sowohl für die Bradykininversuche entsprechend Abb. 11 als auch für die oben bereits beschriebenen Adrenalinversuche (vgl. Abb. 2).

Abb. 13 enthält die sog. Gipfelzeiten, d. h. die Zeit vom Beginn der jeweiligen Testperfusion bis zum erreichten Kontraktionsgipfel. - Bei den Bradykininversuchen, bei denen nur das Venensegment reagierte, fiel die Gipfelzeit bis zum Reaktionsmaximum von im Mittel 320 sec bei 14°C auf 156 sec bei 41°C ab, d. h. auf weniger als die Hälfte des Kältewertes. Weitgehend ganz ähnlich waren interessanterweise auch die Gipfelzeiten bei den adrenalininduzierten Kontraktionen des arteriellen Segmentes, während bei den adrenalinbedingten Venenkontraktionen die Zeit bis zum Erreichen des Kontraktionsmaximums einen deutlich flacheren Temperaturgang aufwies.

Für die gleichen Versuche, die auch Abb. 13 zugrunde lagen, ist zusätzlich in Abb. 14 die Steilheit der prozentualen Widerstandszunahme dargestellt. Sie wurde errechnet aus der Höhe des Kontraktionsgipfels (in % des Initialwiderstandes) einerseits sowie der zugehörigen Gipfelzeit (vgl. o.) andererseits. - Bei den bradykinininduzierten Venenkontraktionen ist auch bei diesem Parameter noch eine allerdings abgeflachte Zunahme mit ansteigender Perfusionstemperatur zu erkennen, d. h. die temperaturbedingte Reduzierung der Widerstandsreaktion (vgl. Abb. 12) fällt relativ weniger ins Gewicht als die parallel laufende Veränderung der Kontraktionsgipfelzeit. Die Steilheiten der adrenalinbedingten Gefäßreaktionen in Abb. 14 zeigen prinzipiell den gleichen Temperaturgang unbeschadet der im einzelnen bestehenden Unter-

a) Art. Segment

b) Ven. Segment

Testbedingungen
 A: Adrenalin $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml
 Zahl Vers. Reihen 13
 B: Bradykinin $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml
 Zahl Vers. Reihen 8

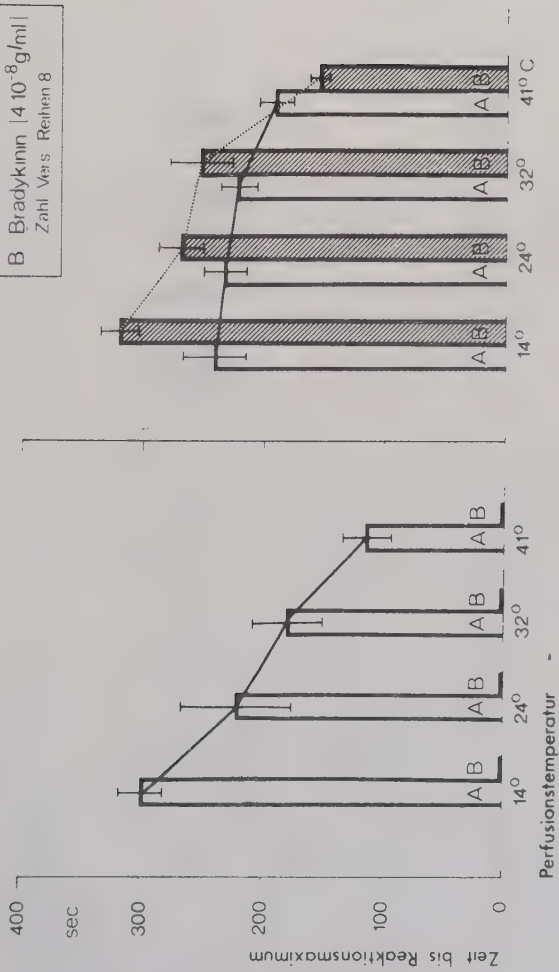


Abb. 13

Temperaturabhängigkeit des zeitlichen Reaktionsablaufes bei Adrenalin (A)- und Bradykinin (B)-Perfusion (jeweils $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenoehrringpräparates. Auf der Ordinate ist dargestellt die jeweilige Zeit bis zum Konstriktionsmaximum in sec. Im übrigen entspricht die Art der Darstellung derjenigen in den vorangegangenen Säulendiagrammen (vgl. u. a. Legende zu Abb. 3).

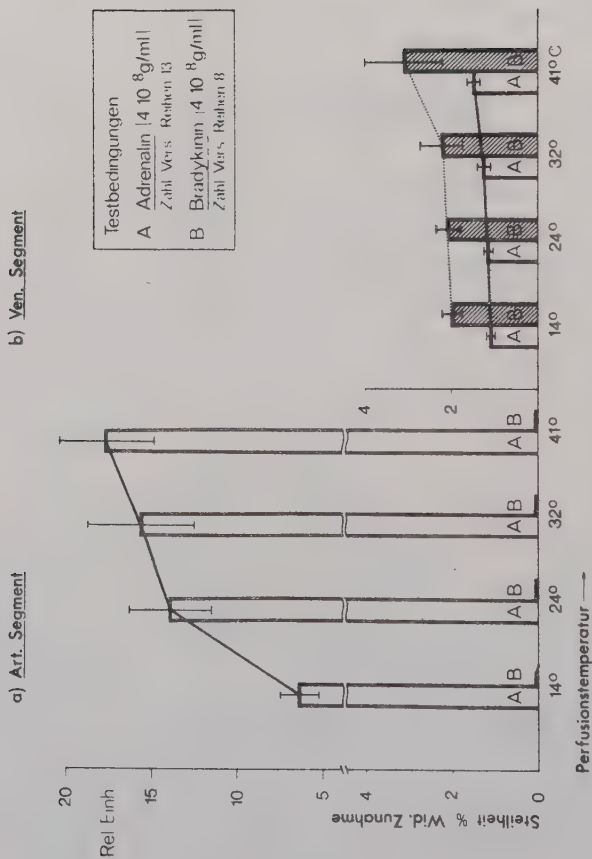


Abb. 14

Temperaturabhängigkeit der Konstriktionsgeschwindigkeit bei Adrenalin (A)- und Bradykinin (B)-Perfusion (jeweils $4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates.

Dargestellt ist auf der Ordinate die Steilheit der prozentualen Widerstandszunahme in Relativen Einheiten. Im übrigen entspricht die Art der Darstellung derjenigen in den vorangegangenen Säulendiagrammen.

schiede gegenüber Bradykinin im quantitativen Ausmaß und der Temperaturabhängigkeit bei den arteriellen und venösen Gefäßreaktionen (vgl. Abb. 3).

Alles in allem läßt sich also sagen, daß trotz der fast ausschließlich venösen Wirkung des Bradykinin die generelle Temperaturabhängigkeit des Kontraktionsverlaufs (Zeit bis Reaktionsmaximum, Steilheit % Widerstandszunahme) zum mindesten qualitativ ähnlich war wie unter Adrenalin- oder - nicht im einzelnen dargestellt - K^+ -Tyrodeperfusion.

Charakteristisch für Bradykininperfusion bei tiefen Temperaturen war allerdings noch eine andere ebenfalls auf das Venensegment beschränkte Kontraktionsform, die häufig bei mehrfacher Wiederholung von Perfusionsexperimenten mit dieser Substanz immer stärker in Erscheinung trat (vgl. Abb. 15). Ein äußerst protrahierter, z. B. in Abb. 15 sich über mehr als 40 min erstreckender Verlauf der Venenkontraktion ohne Erreichen eines klar erkennbaren Konstriktionsmaximums und mit einer meist ähnlich langsam verlaufenden Relaxationsphase ist für dieses Verhalten charakteristisch. Derartige Verläufe konnten bisher bei den beiden anderen genannten vasoaktiven Substanzen nicht beobachtet werden.

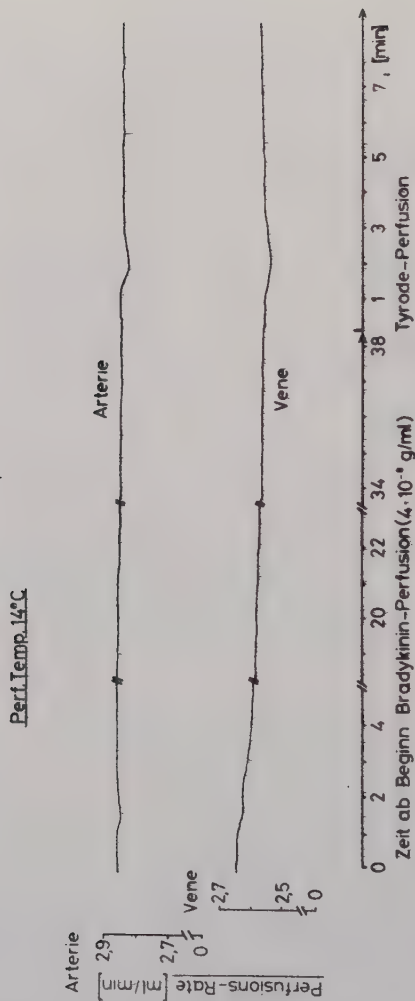


Abb. 15

Der Langzeiteinfluss von kombinierter Bradykininperfusion ($4 \cdot 10^{-8}$ g/ml) und Kälteeinwirkung (14°C) auf die Durchflußrate am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohrpräparates. Ausschnitte aus einer typischen Originalregistrierung.

Hinweis: Wegen des langsamen Ablaufs der kontraktilen Venenreaktion konnten nur einzelne Teilabschnitte zur Darstellung gebracht werden. Vgl. Unterbrechung der Abszissenskala.

4. Diskussion

4.1. Kritik der eigenen Methodik

Als Versuchstiere wurden einheitlich langohrige Kaninchen verwendet, wobei eine völlige Standardisierung nach Rasse und Geschlecht allerdings nicht möglich war. Zur Streuung der erhaltenen Ergebnisse dürfte jedoch auch beigetragen haben, daß ein 100 %iger Verschuß aller seitlichen Gefäßabgänge trotz sorgfältiger Prüfung (Perfundieren der Gefäße mit Evans-Blue und evt. nochmaligen Nachcauterisieren) nicht gelang. Hinzu kommt, daß aufgrund anatomischer Zufälligkeiten und wiederholter Katheterisierungsversuche die Gefäßsegmentlängen bei den einzelnen Versuchsreihen nicht ganz identisch waren. Nach Beginn der Testperfusion ergab sich durch die benötigte Zeit zum Auswaschen der im Schlauchsystem noch vorhandenen Standardperfusionslösung jeweils eine zeitliche Verzögerung bis zum Eintreffen der Testsubstanz am Gefäßsegment. Sie betrug im allgemeinen ca. 30 sec und ist in den angegebenen Reaktionszeiten von Abb. 13 enthalten. Die zusätzliche bis zum Reaktionsmaximum verstreichende Zeitdauer wurde vom Kontraktionsablauf, bzw. von der gleichzeitigen Strömungsverlangsamung bestimmt.

Hinsichtlich des Ausmaßes der Widerstandszunahme ist zu beachten, daß sie vom verwendeten Perfusionsmodus nicht unabhängig ist (36, 41, 43, 143, 193). Bei druckkonstanter Perfusion wie in der vorliegenden Versuchsserie kommt es dazu, daß sich bei einer durch eine Testsubstanz hervorgerufenen Vasokonstriktion das Angebot an dem verantwortlichen Pharmakon notwendigerweise selbst beschränkt. In dieser Hinsicht hätte sicherlich das Verfahren der stromstärkekonstanten Perfusion, wie es von Haddy (103, 104) sowie von Thron (193) verwendet wurde, gewisse Vorteile geboten. Seine Verwendung verbot sich vor allem deshalb, weil in entsprechenden Vorversuchen die Pulsationen der benutzten Perfusionspumpe sich den spontanrhythmischen Gefäßradiuschwankungen überlagerten

und so sichere Aussagen über Spontanrhythmik bzw. autoregulatorische Verhalten unmöglich machten. Hinzu kommt, daß der druckkonstanten Perfusion zumindest ein wesentlicher Vorteil nicht abzusprechen ist (64). Sie kommt den natürlichen Perfusionsverhältnissen relativ am nächsten.

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, flossen die verwendeten Perfusionslösungen nach Passieren der Gefäßsegmente in die Ohrkammer und wurden erst danach in ein Ablaufgefäß abgeleitet. Dadurch kam es auch extravasal zu einer gewissen Anreicherung von Testsubstanz. Konzentrationen, die auf die Segmente eine vasoaktive Wirkung hätten entfalten können, wurden indessen nie erreicht, wie regelmäßige Kontrollen ergaben.

4.2. Kritik der Ergebnisse

4.2.1. Arterien- und Venenreaktionen auf Adrenalineinwirkung und Kalium-Erhöhung im Perfusionsmedium

4.2.1.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate

Perfusion beider Gefäßsegmente mit Adrenalin in einer Konzentration von 4×10^{-8} g/ml führte durchweg bei der Arterie zu prozentual erheblich stärkerer Querschnittsverminderung als bei der Vene, wie sich aus den unterschiedlichen Widerstandszunahmen ableiten ließ. Bei der Arterie war die konstriktorische Adrenalinreaktion regelmäßig von mehr oder weniger ausgeprägter Spontanrhythmik begleitet. Bei der Vene war dies ebenfalls in zahlreichen Fällen zu beobachten, doch insgesamt seltener als bei der Arterie.

Perfusion mit K^+ -angereicherter Tyrodelösung führte bei einem K^+ -Gehalt von 35,1 mM/l durchweg zu einer Zunahme des arteriellen Segmentwiderstandes sowie zum Auftreten von Spontanrhythmik. Beim Venensegment war ein entsprechendes Verhalten nur in Ausnahmefällen zu erkennen. Perfusion mit 121,5 mM/l K^+ -Tyrodelösung führte dagegen auch bei der Vene in der Mehrzahl der Fälle zu konstriktorischer Q-Abnahme; die Arterienreaktion war jedoch durchweg stärker ausgeprägt und ließ einen initialen overshoot erkennen. Arterielle Spontanrhythmik war allerdings bei 121,5 mM/l K^+ -Tyrodeperfusion weniger oft zu konstatieren; bei der Vene fehlte sie ganz.

4.2.1.2. Kommentar

Eine ausführliche Besprechung der kontraktiven Gefäßreaktionen sowie vor allem der zugrunde liegenden glatt muskulären Mechanismen bei Adrenalineinwirkung ebenso wie bei K^+ -Erhöhung in der extrazellulären Flüssigkeit wird an anderer Stelle vorgenommen (106). Daher sei an dieser Stelle nur auf einige speziell für die eigenen Untersuchungen wichtige Besonderheiten beider Gefäßreaktionen eingegangen.

Über die konstriktorische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin speziell auf die Blutgefäße des Kaninchenohres liegen zahlreiche Untersuchungen sowohl für die Arterie als auch für die Vene vor (7, 11, 33, 42, 46, 47, 119). Ein Vergleich hinsichtlich des quantitativen Ausmaßes der konstriktorischen Reaktionen, wie er bei der eigenen Versuchsanordnung möglich ist, lassen diese Untersuchungen nicht ohne weiteres zu, da die beiden Gefäßsegmente meist nicht gleichzeitig perfundiert wurden. Immerhin liegen eine Reihe von Beobachtungen an anderen Organgefäßbetten vor, die erheblich stärkere Reaktionen der präkapillären Gefäße auf Katecholamine wahrscheinlich machen (103, 152, 154). Folgende Ursachen könnten u. a. dafür verantwortlich sein:

a) Gefäßwandstärke

Wie bereits einleitend ausgeführt wurde, weist bei fast allen Organgefäßbetten der venöse Gefäßschenkel mit nur wenigen Ausnahmen eine wesentlich geringere Wandstärke auf als der arterielle (14, 95, 138, 197). Auch für das Kaninchenohr dürfte dieses typische Muster zutreffen. Hinzu kommt, daß bei der gewählten Versuchsanordnung der mittlere Innendruck im venösen Segment zwar niedriger liegt als im arteriellen Segment, immerhin jedoch in der gleichen Größenordnung. Wegen des vergleichsweise größeren Gefäßdurchmessers auf der venösen Seite dürfte dementsprechend die bei der Gefäßkontraktion zu überwindende Wandspannung gemäß der Laplace'schen Regel wahrscheinlich höher anzusetzen sein als bei der Arterie (193).

b) Struktur der Venenmedia

Im Vergleich zu peripheren Arterien ist die Struktur der Venenmedia im allgemeinen sehr viel aufgelockerter (14, 95). Das macht es auch für die Kaninchenohrvene wahrscheinlich, daß sich intramurale Erregungsleitungs- und Synchronisationsvorgänge weniger auswirken als bei der Arterie, was nicht nur die geringere venöse Kontraktionsstärke, sondern auch die durchweg schwächer ausgeprägte Tendenz zu spontan-

rhythmischen Kontraktionen erklärt. Allerdings bleibt hervorzuheben, daß die prinzipielle Fähigkeit auch der Kaninchenohrvenen zu spontanrhythmischen Erregungsbildungen zweifelsfrei nachgewiesen werden konnte.

c) Innervation und adrenergische Rezeptoren der Gefäßmuskulatur

Da die sympathischen Neurotransmitter in den eigenen Versuchen lediglich humoral appliziert wurden, dürfte das als unterschiedlich beschriebene Innervationsmuster (65, 67, 154, 184) für die oben beschriebenen Differenzen im Ausmaß der Kontraktionen beider Gefäßsegmente keine Rolle gespielt haben. Immerhin war auffallend, daß Reserpinvorbehandlung der Versuchskaninchen nur beim Arteriensegment nicht aber beim Venensegment zur Verstärkung der adrenalininduzierten Kontraktionen wie auch zu einer Regularisierung der Spontanrhythmik führte. Diesem auch von Abboud und Eckstein beschriebenen Verhalten (2) scheinen Befunde von Clement und Mitarbeitern (38) zu widersprechen, die eine Verstärkung auch der Venenreaktionen nach Reserpinvorbehandlung fanden. Allerdings wurden die letztgenannten Befunde u. a. am Vena saphena Streifenpräparat vor allem des Hundes erhoben, was den beschriebenen Unterschied möglicherweise erklärt. Auch Unterschiede im Besatz und Empfindlichkeit von intramuralen α - und β -Rezeptoren wurden für Reaktionsdifferenzen zwischen Widerstands- und Kapazitätsgefäßen verantwortlich gemacht (4, 136, 152, 205, 209).

Eine besondere Begründung bedarf noch die gewählte Testkonzentration von Adrenalin (4×10^{-8} g/ml), die als Standardvergleich für andere vasoaktive Stimuli diente und dementsprechend bei jeder Versuchsreihe mehrmals mitgetestet wurde. Die bei der Konzentration von 4×10^{-8} g/ml Adrenalin und 32°C Perfusionstemperatur gemessene Wirkung auf Arterien- und Venensegment lag im Bereich von etwa $2/3$ des bei etwa der 10fachen AdrenalinKonzentration erreichten Wirkungs-

maximums. Die verwendete submaximale Standardkonzentration hatte den Vorteil, daß sie auch am Ende langdauernder Versuche noch gut reproduzierbare Segmentkonstriktionen lieferte, die überdies wesentlich rascher wieder abklangen als diejenigen unter höheren Adrenalin-konzentrationen.

Gegenüber dem geschilderten Verhalten bei Adrenalin-perfusion zeigt das Verhalten bei Perfusion mit K^+ -Tyrodelösung einige charakteristische Abweichungen. Ins Auge fällt beispielsweise die offenbar unterschiedliche Reaktionsschwelle zwischen Arterien- und Venensegment bei differierender K^+ -Konzentration. Während 35,1 mM/l K^+ beim Arteriensegment regelmäßig eine Konstriktion auslöste, die überdies meist von Spontanrhythmik begleitet war, fehlte beides in der Regel beim Venensegment. Insgesamt geringer, doch immer noch deutlich erkennbar, war die entsprechende Differenz bei der hohen K^+ -Konzentration: Fehlen von Spontanrhythmik und arteriellem overshoot bei der Venenreaktion; vgl. Abb. 5.

Von Hinke u. Mitarbeitern (114, 115) Wende u. Peiper (211), Peiper u. Mitarbeitern (162, 163) sowie anderen Autoren (24, 92, 116, 121) wurde vermutet, daß Katecholamin induzierte Kontraktionen - gleichgültig ob mit oder ohne elektrische Membranerregung einhergehend (118, 184, 188) - durch intrazelluläre Freisetzung von membrangebundenem Ca^{2+} zustande kommen. Für K^+ induzierte Kontraktionen sei dagegen in erster Linie ein Einstrom von extrazellulärem Ca^{2+} aufgrund verstärkter Membranpermeabilität verantwortlich zu machen. In der Tat würde der bei der hohen 121,5 mM/l Kalium-Konzentration besonders ausgeprägte overshoot des Arteriensegmentes mit dieser Hypothese in Einklang stehen (vgl. Abb. 5). Nicht ohne weiteres verständlich erscheint auf der Basis dieser Hypothese allerdings der Befund, daß bei 35,1 mM/l K^+ -Tyrodeperfusion genauso wie bei Adrenalin-Kontraktionen regelmäßig Spontanrhythmik zu verzeichnen war. Besondere Schwierigkeiten bereitet es, die Unterschiede zwischen

Arterien- und Venenreaktionen auf der Basis der oben erwähnten Hypothese zu interpretieren. Hier scheinen die zugrunde liegenden Mechanismen doch wesentlich komplexer zu sein.

4.2.2. Arterien- und Venenreaktionen auf Bradykinin-perfusion

4.2.2.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate

Völlig unterschiedlich zum Reaktionsmuster bei Adrenalinperfusion und K^+ -Anreicherung im Perfusionsmedium führte Bradykinineinwirkung (4×10^{-8} g/ml) auf beide Segmente zu einer sehr viel ausgeprägteren und überdies selektiven Widerstandssteigerung im Venensegment. Allerdings war der venöse Kontraktionsverlauf bei Bradykininapplikation durch das völlige Fehlen jeder Spontanrhythmik charakterisiert. Das Arteriensegment blieb dagegen unter diesen Bedingungen völlig unbeeinflusst.

4.2.2.2. Kommentar

Die gefundene venokonstriktorische Wirkung von Bradykinin steht in Übereinstimmung mit den Angaben zahlreicher Autoren (22, 48, 59, 98, 99, 120, 122, 123, 199). Nur gelegentlich wurde auch über eine dilatatorische Wirkung des Bradykinin auf die Venenmuskulatur berichtet (51, 150, 167) wie sie umgekehrt an den Widerstandsgefäßen zahlreicher Organe - so u. a. auch am Hautgefäßbett - mit großer Regelmäßigkeit nachgewiesen werden konnte (45, 50, 55, 57, 58, 75, 141, 160, 169, 171). Vergleichbare Dilatationsreaktionen waren bei den eigenen Versuchen am Arteriensegment des Kaninchenohres allerdings nicht mit Sicherheit auslösbar, möglicherweise wegen des bereits von vornherein nahezu maximal dilatierten Ausgangszustandes des Gefäßbettes.

Was den Mechanismus der durch Bradykinin ausgelösten, nahezu selektiven Venokonstriktion betrifft, so wurden in der Literatur bisher nur Vermutungen geäußert. Durch Blockierung der adrenergischen α - und β -Rezeptoren konnten verschiedene Autoren die venokonstriktorische Wirkung des Bradykinin jedenfalls weder aufheben noch abschwächen (22, 48, 56, 107, 120).

Die Tatsache, daß im Gegensatz zu Adrenalinperfusion spontanrhythmische Kontraktionen nie zu beobachten waren, könnte evtl. auf den u. a. von Mellander u. Johansson (154), Laszt (139) und Rüegg (176) beschriebenen "tonischen" Kontraktionstyp hinweisen; allerdings ist keineswegs a priori auszuschließen, daß derartige "tonische" Kontraktionsabläufe durch Summation zahlreicher asynchron ablaufender Teilkontraktionen zustande kommen (19).

Keatinge (132) konnte zeigen, daß an der A. carotis des Schafes durch Bradykinin eine Kontraktion ausgelöst wird, die mit Depolarisation der glatten Gefäßmuskulatur einhergeht. Dabei stellte er fest, daß Depolarisation und Kontraktion allmählich geringer wurden, obwohl das Pharmakon weiterhin in gleicher Konzentration einwirkte. Derartige Bradykinintachyphylaxien, die auch von anderen Autoren mehrfach beschrieben wurden (48, 107, 123), fanden sich in den eigenen Experimenten ebenfalls gelegentlich, desgleichen jedoch auch das Gegenteil, nämlich allmähliche Wirkungsverstärkung (vgl. Abb. 15).

Unabhängig von dem letztgenannten Punkt sind Beobachtungen von Aarsen u. Van Caspel-De Bruyn (1) erwähnenswert. Sie hatten eine Zweiphasenwirkung von Bradykinin registriert, die in einer initialen Spike-Hemmung bestand - von ihnen als verminderte Freisetzung von oberflächlich gebundenem Membran-Calcium interpretiert - sowie einer anschließenden zweiten Phase, die in einer Depolarisation mit Zunahme der Spike-Frequenz bestand. Die Autoren schlossen daraus auf eine sukzessive Bradykininwirkung auf mehrere Membranrezeptoren.

Eindrucksvollster Befund bei den eigenen Experimenten war jedoch zweifellos die unterschiedliche Reaktionsweise von Arterien- und Venensegment auf Bradykinineinwirkung, wobei anders als bei der großen Mehrzahl der oben erwähnten Literaturzitate die Perfusion nicht jeweils getrennt, sondern

unter völlig identischen Bedingungen gleichzeitig vorgenommen wurde. Es liegt nahe, zumindest für das Kaninchenohr eine selektive Ausstattung des Venensegmentes mit bradykininempfindlichen Rezeptoren zu postulieren, wobei allerdings die Frage des für die Kontraktion verantwortlichen Membranmechanismus vorläufig offen bleiben muß. Dies um so mehr, als auch das auffällige Fehlen jeglicher Spontanrhythmik selbst bei ausgeprägten bradykinininduzierten Venenkonstriktionen keine direkten Hinweise auf zugrunde liegende Membranphänomene gibt.

4.2.3. Temperatureinflüsse auf arterielle und venöse Gefäßweite und den Effekt vasoaktiver Stimuli

4.2.3.1. Kurzzusammenfassung der wichtigsten Resultate

Temperaturveränderungen im Bereich zwischen 14°C und 41°C hatten ohne zusätzlichen Einfluß anderer vasoaktiver Stimuli bei den durchgeführten Untersuchungen - wenn überhaupt - nur einen schwachen Einfluß auf die Gefäßweite sowohl des Arterien- als auch des Venensegmentes (Tendenz zu Vasokonstriktion bei Temperaturerniedrigung, Tendenz zu Vasodilatation bei Temperaturerhöhung).

Vergleichsweise stärker ausgeprägt waren die modifizierenden Temperatureffekte auf das Ausmaß der segmentalen Widerstandsänderungen bei Applikation anderer vasoaktiver Stimuli und auch auf die durch sie induzierten spontanrhythmischen Phänomene.

a) Mittleres Ausmaß der segmentalen Widerstandsänderungen
Beim a r t e r i e l l e n Segment lag das Optimum der kontraktilen Adrenalinreaktion im mittleren Temperaturbereich (24°C bzw. 32°C), während sowohl bei 41°C als auch bei 14°C die Reaktionen gleichermaßen geringer ausfielen. Demgegenüber wiesen die K^{+} -Konstriktionen ihr Temperaturoptimum im Bereich der höchsten untersuchten Temperatur auf (41°C) und nahmen nach tieferen Temperaturen hin kontinuierlich ab; Die Q_{10} -Werte lagen im Bereich von 1,2 bis 1,5. Demgegenüber ließen bei der Vene die beiden genannten vasoaktiven Effekte keinen einheitlichen Temperaturgang erkennen. Ganz anders bei der ausgeprägten, durch Bradykinin induzierten Venokonstriktion: Hier kam es zu einer kontinuierlichen Konstriktionsverstärkung nach tieferen Temperaturen hin.

b) Temperaturgang des zeitlichen Kontraktionsablaufs
Im Gegensatz zu den vorstehenden Befunden war der Temperaturgang des zeitlichen Kontraktionsablaufs deutlich weniger variabel. Unabhängig von der Art des vasoaktiven Eingriffs

nahm die Kontraktionsgeschwindigkeit in allen Fällen bei Temperatursteigerung zu, bei Temperatursenkung dagegen ab. Im obengenannten Temperaturbereich lagen die entsprechenden Q_{10} -Werte für die Steilheit der adrenalininduzierten prozentualen Widerstandszunahmen beim Arteriensegment zwischen 1,46 und 2,13; beim Venensegment ergaben sich Werte zwischen 1,2 und 1,37; für die bradykinininduzierten prozentualen Widerstandszunahmen beim Venensegment ergaben sich Q_{10} -Werte zwischen 1,05 und 1,5.

c) Spontanrhythmik

Ähnlich eindeutig, wenn auch häufig nicht mit letzter Sicherheit auswertbar, war der Einfluß einer Temperatursteigerung auf die spontanrhythmische Gefäßmotorik: Bei Adrenalinperfusion des Arteriensegmentes nahm sie zwischen 14°C und 41°C auf etwa das viereinhalbfache zu, entsprechend Q_{10} -Werten zwischen etwa 1,78 und 1,65. In der gleichen Größenordnung lagen die Q_{10} -Werte bei der venösen Spontanrhythmik, wobei hier allerdings sichere Aussagen in der Regel nicht möglich waren.

4.2.3.2. Kommentar

Der alleinige Einfluß der Temperatur auf die glatte Muskulatur der Kaninchenohrgefäße bei ausschließlicher Tyrodeperfusion war in den eigenen Experimenten nur sehr schwach ausgeprägt bzw. fehlte sogar völlig. Bezüglich des Venenverhaltens steht dies in prinzipieller Übereinstimmung mit Befunden von Vanhoutte u. Shepherd (201). Die von anderen Autoren (49, 52, 80, 165, 174, 183, 206, 207, 208) beschriebenen stärker ausgeprägten Effekte auf den Gefäßruhetonus im Sinne einer Kältekonstriktion bzw. Wärmedilatation der Gefäßsegmente waren jedenfalls nur gelegentlich zu beobachten. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß auch von einem Teil der obengenannten Autoren der trotz weitgehend identischer Versuchsbedingungen unterschiedliche Ausfall derar-

tiger Temperatureffekte betont wurde. Ein weiteres Problem bietet der nicht selten mehrphasische Ablauf von Temperaturreaktionen (69, 70, 96).

Zahlreiche Untersuchungen über Gefäßreaktionen unter veränderten Temperaturverhältnissen stammen von den Extremitäten des Menschen (82, 129, 133, 135, 192, 194, 195, 218). Bei der Mehrzahl dieser Beobachtungen war eine klare Tendenz zur Kältekonstriktion sowohl bei den Widerstandsgefäßen als auch bei den venösen Gefäßabschnitten zu verzeichnen. Speziell an den Extremitätenenden wird die Kältekonstriktion häufig allerdings ebenfalls phasisch unterbrochen durch vorübergehende Dilatationsschübe der Widerstandsgefäße, sog. Kälte-dilatation oder hunting reaction (15, 140).

Über die Ursachen dieser unterschiedlichen Befunde zur Temperaturreaktivität von Blutgefäßen wurden zwar zahlreiche Vermutungen aufgestellt, ohne daß indessen restlose Klarheit über diesen Punkt gewonnen wäre. Eine wesentliche Rolle dürfte in dieser Hinsicht der bei den einzelnen Arterien stark unterschiedliche Ausgangstonus der Gefäßmuskulatur spielen. Bei den eigenen Experimenten waren die Gefäßsegmente durchweg nahezu maximal dilatiert, wie sich u. a. aus fehlenden dilatatorischen Reaktionen auf Papaverin ergab, so daß eine zusätzliche Dilatation - wenn überhaupt - nur in sehr geringem Ausmaße eintreten konnte. Auf der anderen Seite waren die Gefäßsegmente durch Reserpinvorbehandlung der Versuchstiere weitgehend funktionell denerviert, was im allgemeinen eine gewisse Überempfindlichkeit gegenüber konstriktorisch wirkenden adrenergen Substanzen erwarten läßt (34, 37, 60).

Von einigen Autoren wurde postuliert, daß Kälte in der Regel zu einer Sensibilisierung gegenüber adrenergisch-konstriktorischen Einflüssen führt (91, 145, 174, 200, 201, 202, 204, 208), ein Effekt, der sich in vivo allen direkten Temperatureinwirkungen auf die Gefäßmuskulatur naturgemäß je nach Versuchsbedingungen mehr oder weniger stark überlagern

müßte. Die eigenen Versuchsergebnisse lassen sich allerdings nur sehr bedingt mit dieser Hypothese in Einklang bringen, vor allem weil adrenalininduzierte Kontraktionen bei starker Gefäßabkühlung von mittleren Temperaturen auf 14°C in der Regel nicht verstärkt, sondern abgeschwächt wurden. Dieses gleichermaßen bei Arterie und Vene gefundene Verhalten stimmt im Prinzip überein mit Befunden von Keatinge (130, 131) sowie mit den Befunden auch anderer Autoren (29, 69, 179).

Das auffallende Temperaturoptimum der arteriellen Adrenalinreaktion im Bereich von 24°C bis 32°C findet seine Parallele in mehreren Publikationen (17, 90, 91, 156, 179, 189). Dies gilt vor allem für Untersuchungen von Bevan (17) am Aortenstreifen des Kaninchens sowie von Glover et al. (90) an der Zentralarterie des Kaninchenohres: Beide fanden nahezu das gleiche Temperaturoptimum wie in den eigenen Experimenten.

Im übrigen scheinen jedoch eine ganze Reihe anderer Faktoren den Temperaturgang der Gefäßreaktivität mit zu beeinflussen, so z. B. Kälte- oder Wärmeadaptation der jeweiligen Versuchstiere (119, 149, 151, 159), sowie die Art der Vorbehandlung der Gefäßpräparate selbst (182) die Gefäßreaktivität zu beeinflussen.

Verglichen mit der geschilderten Temperaturabhängigkeit der segmentalen Adrenalinreaktionen stellt sich die Temperaturabhängigkeit der entsprechenden Kaliumkonstriktionen in wesentlichen Punkten abweichend dar. Wie auch von Keatinge (131) angegeben, fand sich bei der Arterie eine kontinuierliche Wirkungsverstärkung mit ansteigender Temperatur; am stärksten ausgeprägt war sie in den eigenen Versuchen zwischen 32°C und 41°C , entsprechend einem Q_{10} -Wert von 1,5. Umgekehrt zeigten beim Venensegment die durchweg schwachen K^{+} -Konstriktionen ein angedeutetes Maximum bei 32°C , bei allerdings nur drei verwertbaren Versuchen. Bezieht man entsprechend der oben von Hinke (114, 115), Wende u. Peiper (211)

u. anderen Autoren (24, 92, 116, 121, 162, 163) dargestellten Hypothese K^+ -Wirkung auf Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität der glatt-muskulären Zellmembran gerichtet, so liegt es nahe, die genannten Temperatureffekte ebenfalls auf einen entsprechenden Membranangriffspunkt zu beziehen. So fand z. B. Keatinge (131) an Arterienstreifen des Schafes bei Abkühlung auf $5^{\circ}C$, daß es unter K^+ -Erhöhung trotz vergleichbarer Membrandepolarisation zu einer wesentlich geringer ausgeprägten mechanischen Spannungsentwicklung kommt. Wie der abweichende Temperaturgang des allerdings viel schwächer ausgeprägten K^+ -Effekts auf das Venensegment zu erklären ist, muß offen bleiben. Auch in der Literatur finden sich kaum Angaben über die Kombinationswirkungen zwischen Temperaturwechsel und Kaliumeinfluß an der glatten Venenmuskulatur (201, 205).

Von größerer Relevanz war dagegen gerade an der Vene der Temperatureinfluß auf die ausgeprägten Bradykininkontraktionen; er bestand in einer kontinuierlichen Wirkungsverstärkung mit absinkender Perfusionstemperatur. Über die Ursache dieses Befundes lassen sich allerdings mangels vergleichbarer Untersuchungen in der Literatur im Rahmen dieser Arbeit nur Vermutungen anstellen. Im Zusammenhang mit anderen unter Bradykinineinwirkung beobachteten Effekten (Fehlen jeder venösen Spontanrhythmik selbst bei maximalem Kontraktionsausmaß, fehlender Kontraktionen des Arteriensegmentes, umgekehrter Temperaturgang wie bei der K^+ -Konstriktion des Arteriensegmentes), spricht einiges dafür, daß die konstriktorischen Bradykinineffekte nicht primär auf einen Membranangriffspunkt zu beziehen sind. In diesem Sinne könnten auch die Ergebnisse einiger orientierender Versuche mit Bradykininapplikation während gleichzeitiger K^+ -Depolarisation interpretiert werden: Die resultierende Widerstandszunahme des Venensegmentes war nahezu unverändert gegenüber derjenigen mit normaler Kalium-Konzentration im Perfusionsmedium.

Ungeachtet aller genannten Unterschiede im Ausmaß von arteriellen und venösen Kontraktionen und ihrer differierenden Temperaturabhängigkeit stimmte der Temperaturgang des zeitlichen Kontraktionsablaufes sehr viel besser überein. Zum Teil war dies sogar in quantitativer Hinsicht der Fall (vgl. z. B. Abb. 13). Auch die in der Literatur zu diesem Thema zusammengetragenen Ergebnisse an Muskelpräparaten verschiedener Provenienz stehen mit ihren Ergebnissen mit den eigenen Resultaten weitgehend in Einklang (44, 77, 78, 93, 108, 168, 170, 175, 178, 180, 185, 190, 191). Soweit spontanrhythmische Kontraktionen an beiden untersuchten Gefäßsegmenten auslösbar waren, ließ ihre Frequenz eine besonders deutliche Temperaturabhängigkeit erkennen: Einen kontinuierlichen Anstieg von der tiefsten bis zur höchsten Temperaturstufe. Dieses Verhalten entspricht den nahezu übereinstimmenden Angaben der Literatur (142, 161, 172, 215). Schwieriger ist ein Vergleich der aus den eigenen Meßwerten ermittelten Q_{10} -Werte mit den in der Literatur für Blutgefäße und andere spontanrhythmisch tätige Organe vorliegenden Angaben (27, 31, 54, 109, 163, 166, 191, 203), da die jeweiligen Versuchsbedingungen nur selten streng vergleichbar waren. Übereinstimmung besteht in soweit, als in der Regel über einen mehr oder weniger engen Temperaturbereich hinweg auch in der Literatur dieselbe Tendenz zur Q_{10} -Abnahme mit ansteigender Temperatur angegeben wird (166), wie sie in den eigenen Experimenten zum Ausdruck kommt (vgl. z. B. Abb. 10).

Gewisse Auswertungsprobleme ergaben sich bei den eigenen Registrierungungen aufgrund des häufig sehr unregelmäßigen Ablaufs der Spontanrhythmik, insbesondere bei höheren Temperaturen. Er dürfte vermutlich auf Aktivierung zusätzlicher Schrittmacher innerhalb des untersuchten Gefäßsegmentes zurückzuführen sein (110, 161), was ja auch angesichts der Länge der perfundierten Gefäßstrecke (5-10 cm) eher den Erwartungen entspräche als der sehr einförmige, quasi peristaltikartige Kontraktionsverlauf, wie er häufig bei tieferen

Temperaturen am Arteriensegment zu beobachten war (vgl. Abb. 2). Voraussetzung für einen solch einheitlichen Kontraktionstyp des Arteriensegmentes ist allerdings neben der Existenz von intramuralen Schrittmachern auch eine effiziente intramurale Erregungsfortleitung. Sie wurde an der glatten Gefäßmuskulatur u. a. von Biamino u. Mitarbeitern (18, 19), Bohr (23) u. Johansson u. Mitarbeitern (124, 125, 126) untersucht und beschrieben.

Da die Wirksamkeit der intramuralen Erregungsleitung an die Zahl der muskulären Leitungskanäle gebunden ist, erscheint es nicht verwunderlich, daß am untersuchten Venensegment mit seiner lockereren Wandstruktur die Spontanrhythmik eine geringere Amplitude aufwies und seltener zu beobachten war als an der muskelstärkeren Arterie. Immerhin ist bemerkenswert, daß es bei den eigenen Versuchen zweifelsfrei gelang, spontanrhythmische Kontraktionen am Arterien- und Venensegment gleichermaßen zu demonstrieren. Dies zeigt, daß die oben zitierte Hypothese von Folkow (67, 68) in soweit ergänzt werden muß, daß zumindestens die glatte Venenwandmuskulatur am Kaninchenohr im Prinzip wie eine glatt-muskuläre single-unit Struktur reagieren kann.

5. Zusammenfassung

In Bestätigung älterer Einzelbeobachtungen aus Tierexperimenten und am menschlichen Extremitätengefäßbett wurden in den letzten Jahren zahlreiche Befunde erhoben, die auf charakteristische Unterschiede in der Vasomotorik prä- und postkapillärer Gefäßsegmente hinweisen. Die zugrunde liegenden Untersuchungen fanden jedoch überwiegend nicht an beiden Gefäßabschnitten gleichzeitig statt, oder aber sie wurden unter in vivo Bedingungen am intakten Gefäßbett gewonnen, was quantitative Vergleiche nur bedingt zuläßt.

Es wurde daher der Versuch unternommen, mit Hilfe des isolierten Kaninchenohrgefäßbettes ein Standardpräparat zu entwickeln und zu erproben, das eine echte Synchroperfusion von jeweils ca. 10 cm langen Segmenten aus der Zentralarterie und einer Marginalvene unter identischen Bedingungen zuläßt und damit direkte Vergleiche möglich macht. Perfundiert wurden beide Segmente aus einem gemeinsamen unter konstantem Überdruck stehendem Perfusionsreservoir, während die Durchflußmessung getrennt mit Hilfe von Differentialdruck-Stromstärkemeßanordnungen erfolgte. Mit Hilfe beider Parameter wurden jeweils beide segmentalen Strömungswiderstände und ihre induzierten respektive spontanrhythmischen Änderungen getrennt errechnet.

Getestet wurden mit der beschriebenen Anordnung die Gefäßreaktionen auf Adrenalin (4×10^{-8} g/ml)-Kalium- und Bradykinin (4×10^{-8} g/ml) angereicherte Tyrodelösung sowie die Beeinflussung von Reaktionsstärke- und -ablauf durch gleichzeitige, meist stufenweise Verstellung von Perfusions- und Ohrbadtemperatur (zwischen 14°C und 41°C).

Die Experimente führten zu folgenden Ergebnissen:

Adrenalinperfusion ($2-40 \times 10^{-8}$ g/ml) bewirkte am arteriellen Segment eine wesentlich stärkere Vasokonstriktion als am venösen Segment. Beide Segmente zeigten dabei eine unterschiedliche Temperaturabhängigkeit: Das Arteriensegment

wies ein ausgeprägtes Temperaturoptimum bei 32°C bis 24°C auf, während das Venensegment seine stärkste Reaktivität bei 41°C erkennen ließ. Adrenalinperfusion war beim Arteriensegment wie beim Venensegment gleichermaßen nicht nur von einer stationären Zunahme des segmentalen Strömungswiderstandes, sondern darüber hinaus von mehr oder weniger ausgeprägten und unterschiedlich regelmäßigen Spontankontraktionen begleitet. Temperaturerhöhung führte bei beiden Segmenten regelmäßig zu einer Spontanfrequenzsteigerung; die Größe der Spontanamplituden wies dagegen keinen eindeutigen Temperaturgang auf.

Perfusion mit $35,1 \text{ mM/l K}^{+}$ -Tyrodelösung führte beim Arteriensegment in allen Versuchsreihen zu einer stationären Widerstandszunahme sowie zum Auftreten von Spontanrhythmik, deren Frequenz mit steigender Temperatur ebenfalls zunahm. Demgegenüber zeigte das Venensegment unter diesen Bedingungen nur gelegentlich eine schwache Dauerkonstriktion; Spontankontraktionen waren in keinem Falle zu beobachten.

Perfusion von $121,5 \text{ mM/l K}^{+}$ -Tyrodelösung führte beim arteriellen Segment regelmäßig, beim venösen Segment in der Mehrzahl der Versuchsreihen zu einer segmentalen Widerstandserhöhung. Die Arterie zeigte dabei einen initial stark überschießenden Reaktionsablauf, der beim Venensegment nicht zu erkennen war. Spontankontraktionen traten nur beim Arteriensegment auf und auch hier nicht regelmäßig. Mit steigender Temperatur erhöhte sich beim Arteriensegment kontinuierlich das Ausmaß der induzierten K^{+} -Konstriktionen, das Venensegment ließ ein Temperaturoptimum bei 32°C erkennen.

Bradykininperfusion ($2-16 \times 10^{-8} \text{ g/ml}$) bewirkte als einziges der untersuchten vasoaktiven Stimuli selektiv eine Steigerung des Segmentwiderstandes nur beim venösen Gefäßsegment, ohne daß allerdings gleichzeitig Spontanrhythmik auftrat. Das Arteriensegment blieb während Bradykininperfusion so gut wie immer völlig unbeeinflusst. Temperatur-

änderung hatte einen ausgeprägten Einfluß auf die bradykinin-induzierten Venenkonstriktionen. Ihr Ausmaß war am größten bei 14°C und nahm nach hohen Temperaturen hin kontinuierlich ab.

Temperaturänderungen allein hatten nur geringen Einfluß auf die arterielle und venöse Gefäßweite. Eine gewisse Tendenz zur Vasokonstriktion bei Temperaturerniedrigung bzw. Vasodilatation bei Temperaturerhöhung ließen allerdings beide Segmente erkennen. Ungleich stärker war dagegen der Temperatureinfluß auf den zeitlichen Ablauf fremdinduzierter Arterien- und Venenkonstriktionen. Unabhängig von der Art des vasoaktiven Reizes kam es bei Temperatursteigerung ausnahmslos zu einer Steilheitszunahme des Kontraktionsablaufs.

Literaturverzeichnis

1. AARSEN, P.N. and M. VAN CASPEL-DE BRUYN: Effect of changes in ionic environment on the action of bradykinin on the guinea-pig taenia coli. *Europ. J. Pharmacol.* 12: 348, 1970
2. ABOUD, F.M. and J.W. ECKSTEIN: Venous and arterial responses to norepinephrine in dogs treated with reserpine. *Am. J. Physiol.* 206: 299, 1964
3. ABOUD, F.M. and J.W. ECKSTEIN: Comparative changes in segmental vascular resistance in response to nerve stimulation and to norepinephrine. *Circ. Res.* 18: 263, 1966
4. ABOUD, F.M., J.W. ECKSTEIN and B.G. ZIMMERMAN: Venous and arterial responses to stimulation of beta adrenergic receptors. *Am. J. Physiol.* 209: 383, 1965
5. ABOUD, F.M., P.G. SCHMID and J.W. ECKSTEIN: Responses of capacitance and resistance vessels to norepinephrine in man. *The J. Clin. Invest.* 47: 1, 1968
6. ABDEL-SAYED, W.A., F.M. ABOUD and M.G. CALVELO: Effect of local cooling on responsiveness of muscular and cutaneous arteries and veins. *Am. J. Physiol.* 219: 1772, 1970
7. ABELL, R.G. and I.H. PAGE: The reactions of peripheral blood vessels to angiotensin, renin and other pressor agents. *J. Exp. Med.* 75: 305, 1942
8. ABLAD, B. and S. MELLANDER: Comparative effects of hydralazine, sodium nitrite and acetylcholine on resistance and capacitance blood vessels and capillary filtration in skeletal muscle in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 58: 319, 1963
9. ALEXANDER, R.S.: The peripheral venous system
In: *Handbook of Physiology, Sect. II: Circulation*
Vol. 2, p. 1075 American Physiological Society,
Washington D.C. 1963

10. ARITA, M.: Studies on excitability and contractility of the proximal vena cava in the rabbit. Japanese Circulation Journal 30: 1597, 1966
11. ARNIM, J. and R.T. GRANT: The artery of the denervated rabbit ear as a sensitive pharmacological test object. J. Physiol. (London) 121: 593, 1953
12. AXELSSON, J., B. WAHLSTRÖM, B. JOHANSSON and O. JONSSON: Influence of the ionic environment on spontaneous electrical and mechanical activity of the rat portal vein. Circ. Res. 21: 609, 1967
13. AZUMA, T. and M. HASEGAWA: Distensibility of the vein from the architectural point of view. Biorheology 10: 469, 1973
14. BADER, H.: The anatomy and physiology of the vascular wall. In: Handbook of Physiology, Sect. II; Circulation, Vol. 2, p. 865. American Physiological Society, Washington D.C. 1963
15. BARCROFT, H. and O.G. EDHOLM: The effect of temperature on blood flow and deep temperature in the forearm. J. Physiol. (London) 102: 5, 1943
16. BAYLISS, W.M.: On the local reaction of the arterial wall to changes of the internal pressure. J. Physiol. (London) 28: 220, 1902
17. BEVAN, J.A.: The use of the rabbit aorta strip in the analysis of the mode of action of l-epinephrine on vascular smooth muscle. J. Pharmacol. 129: 417, 1960
18. BIAMINO, G. and P. KRUCHENBERG: Synchronization and conduction of excitation in the rat aorta. Am. J. Physiol. 217: 113, 1969
19. BIAMINO, G., P. KRUCHENBERG, H.J. WESSEL und J. NÖRING: Über Beziehungen zwischen Tonus und elektrischer Aktivität der glatten Gefäßmuskulatur. Pflügers Arch. ges. Physiol. 315: 212, 1970

20. BIAMINO, G. and H.L. THRON: Spontanrhythmik und contractiler Tonus der isolierten Rattenaorta in Abhängigkeit von der extrazellulären Noradrenalin-, K^+ - und Ca^{2+} -Konzentration. Pflügers Arch. ges. Physiol. 305: 361, 1969
21. BLÖMER, H.: Dehnungsversuche an überlebenden großen Venen. Z. Biol. 107: 468, 1955
22. BOBBIN, R.P. and P.S. GUTH: Venoconstrictive action of bradykinin. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 160: 11, 1968
23. BOHR, D.F.: Electrolytes and smooth muscle contraction. Pharmacol. Revs. 16: 85, 1964
24. BOHR, D.F.: Vascular smooth muscle updated. Circ. Res. 32: 665, 1973
25. BOZLER, E.: Response of smooth muscle to stretch. Am. J. Physiol. 149: 299, 1947
26. BOZLER, E.: Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles. Experientia (Basel) 4: 213, 1948
27. BRADING, A., E. BÜLBRING and T. TOMITA: The effect of temperature on the membrane conductance of the smooth muscle of the guinea-pig taenia coli. J. Physiol. (London) 200: 621, 1968
28. BRECHT, K., J.A. ESTADA und A. GÖTZ: Zur Beeinflussung der Gefäßmotorik durch Ca^{2+} - und K^+ -Ionen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 279: 330, 1964
29. BRODIE, D.C., D.F. BOHR and J. SMIT: Dual contractile response of the aorta strip. Am. J. Physiol. 197: 241, 1959
30. BROWSE, N.L., J.T. SHEPHERD and D.E. DONALD: Differences in response of veins and resistance vessels in limbs to same stimulus. Am. J. Physiol. 211: 1241, 1966

31. BÜLBRING, E. and H. KURIYAMA: The effect of adrenaline on the smooth muscle of guinea-pig taenia coli in relation to the degree of stretch. *J. Physiol.* (London) 169: 198, 1963
32. BÜRGI, S.: Förderung, Hemmung und Desorganisation der arteriellen Eigenrhythmen. *Helv. Physiol. Acta* 3: 215, 1945
33. BURN, J.H. and D.E. HUTCHEON: The action of noradrenaline. *Brit. J. Pharmacol.* 4: 373, 1949
34. BURN, J.H. and M.J. RAND: The action of sympathicomimetic amines in animals treated with reserpine. *J. Physiol.* (London) 144: 314, 1958
35. BURRI, C., H. HENKEMEYER, H.H. PÄSSLER and M. ALLGÖWER: Evaluation of acute blood loss by means of simple hemodynamic parameters. *Prog. Surg.* 11: 109, 1973
36. BURTON, A.C. and R.H. STINSON: The measurement of tension in vascular smooth muscle. *J. Physiol.* (London) 153: 290, 1960
37. CARRIER, O. and W.C. HOLLAND: Supersensitivity in perfused isolated arteries after reserpine. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 149: 212, 1965
38. CLEMENT, D., P. VANHOUTTE and I. LEUSEN: Capacitance reactions of isolated veins to monoamines and acetylcholine. *Arch. Intern. Physiol. Bioch.* 77: 73, 1969
39. COW, D.: Some reactions of surviving arteries. *J. Physiol.* (London) 42: 125, 1911
40. D'AGROSA, L.S.: Patterns of venous vasomotion in the bat wing. *Am. J. Physiol.* 218: 530, 1970
41. DAVIS, D.L. and C.H. BAKER: Arterial segment constriction under constant pressure and constant inflow perfusion. *Am. J. Physiol.* 227: 1149, 1974

42. DAVIS, D.L. and W.F. HAMILTON: Small vessel responses of the rabbit ear. *Am. J. Physiol.* 196: 1312, 1959
43. DAVIS, D.L. and M.C. HAMMOND: Effects of constant inflow and constant pressure perfusion on vascular responses. *Am. J. Physiol.* 216: 1292, 1969
44. DAVSON, H.: A textbook of general physiology 3 r.ed. 1964 London: J. & A. Churchill Ltd. 1964
45. DE FREITAS, F.M., E.Z. FARACO and D.F. de AZEVEDO: General circulatory alterations induced by intravenous infusion of synthetic bradykinin in man. *Circulation* 29: 66, 1964
46. DE LA LANDE, I.S.: Adrenergic mechanisms in the rabbit ear artery. *Blood vessels* 12: 137, 1975
47. DE LA LANDE, I.S. and M.J. RAND: A simple isolated nerve - blood vessel preparation. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 43: 639, 1965
48. DE PASQUALE, N.P. and G.E. BURCH: Influence of bradykinin on isolated canine venous strips. *Am. Heart J.* 75: 630, 1968
49. DE PASQUALE, N.P., G.E. BURCH and A.L. HYMAN: Pulmonary venous response to immersion hyperthermia and hypothermia. *Am. Heart J.* 70: 486, 1965
50. DE PASQUALE, N.P., G. SANCHEZ, G.E. BURCH and A.C. QUIROZ: Effects of bradykinin on the pulmonary vascular bed of the intact dog. *Am. Heart J.* 78: 802, 1969
51. DIANA, J.N., R. COLANTINO and F.J. HADDY: Transcapillary fluid movement during vasopressin and bradykinin infusion. *Am. J. Physiol.* 212: 456, 1967
52. DONEGAN, J.F.: The physiology of the veins. *J. Physiol. (London)* 55: 226, 1921
53. DUCRET, S.: Rhythmische Tonusschwankungen und Adrenalin-erregbarkeit der Mesenterialgefäße. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 227: 753, 1931

54. EDMAN, K.A., A. MATTIAZZI and E. NILSSON: The influence of temperature on the force velocity relationship in rabbit papillary muscle. *Acta Physiol. Scand.* 90: 750, 1974
55. ELLIOTT, D.F., E.W. HORTON and G.P. LEWIS: Actions of pure bradykinin. *J. Physiol. (London)* 153: 473, 1960
56. EMERSON, T.E. jr.: Changes of venous return and other hemodynamic parameters during bradykinin infusion. *Am. J. Physiol.* 212: 1455, 1967
57. ERIKSON, U.: Peripheral arteriography during bradykinin induced vasodilation. *Acta Radiol.* 3: 193, 1965
58. FASTH, S. and L. HULTÉN: The effect of bradykinin on the consecutive vascular sections of the small and large intestine. *Acta Chir. Scand.* 139: 707, 1973
59. FILKINS, J.P.: Bradykinin and vasoconstriction in the perfused rat liver. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* 131: 1128, 1969
60. FLEMING, W.W. and U. TRENDELENBURG: The development of supersensitivity to norepinephrine after pretreatment with reserpine. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 133: 41, 1961
61. FLÜCKIGER, E. und H.U. BALTHASAR: Dihydroergocristin: Unterschiedliche Wirkungen an venösem und arteriellem Gewebe. *Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.)* 17: 6, 1967
62. FOLKOW, B.: Intravascular pressure as a factor regulating the tone of the small vessels. *Acta Physiol. Scand.* 17: 289, 1949
63. FOLKOW, B.: A study of the factors influencing the tone of denervated blood vessels perfused at various pressures. *Acta Physiol. Scand.* 27: 99, 1953
64. FOLKOW, B.: A critical study of some methods used in investigations on blood circulation. *Acta Physiol. Scand.* 27: 118, 1953

65. FOLKOW, B.: Role of the nervous system in the control of vascular tone. *Circulation* 21: 760, 1960
66. FOLKOW, B.: Transmural pressure and vascular tone. Some aspects of an old controversy. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 139: 455, 1962
67. FOLKOW, B.: Autoregulation in muscle and skin. *Circ. Res.* 14/15; Suppl. 1: 19, 1964
68. FOLKOW, B.: Description of the myogenic hypothesis. *Circ. Res.* 14/15; Suppl. 1: 279, 1964
69. FOLKOW, B., R.H. FOX, J. KROG, H. ODELRAM and O. THORÉN: An analysis of the vascular response to intense cooling. *Acta Physiol. Scand.* 50: Suppl. 175, 49, 1960
70. FOLKOW, B., R.H. FOX, J. KROG, H. ODELRAM and O. THORÉN: Studies on reaction of cutaneous vessels to cold exposure. *Acta Physiol. Scand.* 58: 342, 1963
71. FOLKOW, B., B. JOHANSSON and S. MELLANDER: The comparative effects of angiotensin and noradrenaline on consecutive vascular sections. *Acta Physiol. Scand.* 53: 99, 1961
72. FOLKOW, B. and S. MELLANDER: Veins and venous tone. *Am. Heart J.* 68: 397, 1964
73. FOLKOW, B. and E. NEIL: Veins and venous return. In: *Circulation*, Oxford University Press New York, London, Toronto, 1971
74. FOLKOW, B. and B. ÖBERG: Autoregulation and basal tone in consecutive vascular sections of the skeletal muscles in reserpine treated cats. *Acta Physiol. Scand.* 53: 105, 1961
75. FOX, R.H., R. GOLDSMITH, D.J. KIDD and G.P. LEWIS: Bradykinin as a vasodilator in man. *J. Physiol.* (London) 157: 589, 1961
76. FRANKLIN, K.J.: A monograph on veins. Charles C. Thomas Springfield, 1937

77. FREEMAN, S.E. and R.J. TURNER: Phase-plane trajectories of atrial cell action potentials effects of temperature reduction. *Cardiovascular Res.* 8: 451, 1974
78. FREEMAN, S.E. and R.J. TURNER: Effects of temperature change and adrenaline on sinoatrial and atrioventricular nodal potentials. *Cardiovascular Res.* 8: 443, 1974
79. FRIEDMANN, H.: Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 181: 206, 1920
80. FRIEDMAN, S.M., M. NAKASHIMA and C.L. FRIEDMAN: Effects of cooling and rewarming on NA, K and tension changes in rat tail artery. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 46: 25, 1967
81. FULL, H.: Versuche über die autonomen Bewegungen der Arterien. *Z. Biol.* 61: 287, 1913
82. GASKELL, P. and D.L. HOEPPNER: The effect of local temperature on the reactivity to noradrenaline of digital vessels. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 45: 93, 1966
83. GAUER, O.H.: Die Wechselbeziehung zwischen Herz und Venensystem. *Verh. D. Ges. Kreislaufforsch.* 22: 61, 1956
84. GAUER, O.H.: Kreislauf des Blutes. In: Gauer-Kramer-Jung; *Physiologie des Menschen*. Urban & Schwarzenberg München-Berlin-Wien, 1972
85. GAUER, O.H. and J.P. HENRY: Circulatory basis of fluid volume control. *Physiol. Revs.* 43: 423, 1963
86. GAUER, O.H., J.P. HENRY and H.O. SIEKER: Changes in central venous pressure after moderate hemorrhage and transfusion in man. *Circ. Res.* 4: 79, 1956
87. GAUER, O.H. and H.L. THRON: Postural changes in the circulation. In: *Handbook of Physiology, Sect. II: Circulation Vol. 2*, p. 2409, American Physiological Society, Washington, D.C., 1965

88. GAUER, O.H. and H.L. THRON: Properties of veins in vivo: Integrated effects of their smooth muscle. *Physiol. Revs.* 42, Suppl. 5: 283, 1962
89. GEBERT, G., P. KONOLD und H. SEBOLDT: Eigenschaften und Beeinflussbarkeit der mechanischen Spontanaktivität isolierter Arterien. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 299: 285, 1968
90. GLOVER, W.E., D.H. STRANGEWAYS and W.F.M. WALLACE: Responses of isolated ear and femoral arteries of the rabbit to cooling and some vasoactive drugs. *J. Physiol. (London)* 194: 78P, 1968
91. GLOVER, W.E. and W.F.M. WALLACE: Increased sensitivity of the rabbit ear artery produced by cooling. *J. Physiol. (London)* 201: 95P, 1969
92. GODFRAIND, T. and A. KABA: The role of calcium in the action of drugs on vascular smooth muscle. *Arch. Int. Pharmacol. Ther. Suppl.* 196: 35, 1972
93. GOLDBERG, L.I.: Effect of hypothermia on contractility of the intact dog heart. *Am. J. Physiol.* 194: 92, 1958
94. GOLENHOFEN, K. und D.v. LOH: Intracelluläre Potentialmessungen zur normalen Spontanaktivität der isolierten Portalvene des Meerschweinchens. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 319: 82, 1970
95. GOLLWITZER-MEIER, K.: Venensystem und Kreislaufregulierung. J.F. Bergemann, München 1932
96. GRANT, R.T. and E.F. BLAND: Observations on the vessels and nerves of the rabbit's ear with special reference to the reaction to cold. *Heart* 16: 69, 1932
97. GÜNTHER, G.: Zur Kenntnis der Spontanbewegungen überlebender Arterien. *Zeitschr. f. Biol.* 65: 401, 1915
98. GUTH, P.S., R. BOBBIN, G. CANO and J. AMARO: Venoconstriction induced by bradykinin in the rabbit ear. In: *Hypotensive Peptides*, ed. by E.G. Erdos, N. Back, F. Sicuteri and A.F. Wilde, p. 396, Springer-Verlag, New York 1966

99. GUTH, P.S., G. CANO and J. JARAMILLO: The effect of bradykinin on vascular smooth muscle. *Ann. New York Acad. Sc.* 104: 69, 1963
100. GUYTON, A.C.: Venous return. In: *Handbook of Physiology*, Sect. II: Circulation, Vol. 2, p. 1099, American Physiological Society, Washington D.C. 1963
101. GUYTON, A.C., G.G. ARMSTRONG and F.L. CHIPLEY: Pressure volume curves of the arterial and venous systems in live dogs. *Am. J. Physiol.* 184: 253, 1956
102. HADDY, F.J.: Effect of histamine on small and large vessel pressures in the dog foreleg. *Am. J. Physiol.* 198: 161, 1960
103. HADDY, F.J., M. FLEISHMAN and D.A. EMANUEL: Effect of epinephrine, norepinephrine and serotonin upon systemic small and large vessel resistance. *Circ. Res.* 5: 247, 1957
104. HADDY, F.J., M. FLEISHMAN and J.B. SCOTT: Effect of change in air temperature upon systemic small and large vessel resistance. *Circ. Res.* 5: 58, 1957
105. HAMMOND, M.C., D.L. DAVIS and P. DOW: Rate of development of constrictor responses of the dog paw vasculature. *Am. J. Physiol.* 216: 414, 1969
106. HARTMANN, K.: Ionale Effekte auf die glatte Gefäßmuskulatur. Vergleichende Wirkungen am Arterien- und Venensegment des isolierten Kaninchenohres. In *Vorbereitung*.
107. HAUGE, A., P.K.M. LUNDE and B.A. WAALER: The effect of bradykinin, kallidin and eledoisin upon the pulmonary vascular bed of an isolated blood perfused rabbit lung preparation. *Acta Physiol. Scand.* 66: 269, 1966
108. HEILBRUNN, L.V.: *Grundzüge der allgemeinen Physiologie*. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1958

109. HEINTZEN, P.: Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit der elektrischen Erregungsvorgänge am Froschherzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 259: 381, 1954
110. HERMSMEYER, K.: Multiple pacemaker sites in spontaneously active vascular muscle. *Circ. Res.* 33: 244, 1973
111. HILTON, S.M. and G.P. LEWIS: The cause of the vasodilatation accompanying activity in the submandibular salivary gland. *J. Physiol. (London)* 128: 235, 1955
112. HILTON, S.M. and G.P. LEWIS: The relationship between glandular activity, bradykinin formation and functional vasodilatation in the submandibular salivary gland. *J. Physiol. (London)* 134: 471, 1956
113. HILTON, S.M. and M. JONES: The role of plasmakinin in functional vasodilatation in the pancreas. *J. Physiol.* 195; 521, 1968
114. HINKE, J.A.M., M.L. WILSON and S.C. BURNHAM: Calcium and the contractility of arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 206: 211, 1964
115. HINKE, J.A.M.: Calcium requirements for noradrenaline and high potassium ions contraction in arterial smooth muscle. In: *Muscle*, edited by W.M. Paul et al. London: Pergamon 1965, p. 269
116. HIRAOKA, M., S. YAMAGISHI and T. SANO: Role of calcium ions in the contraction of vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* 206: 211, 1964
117. HOCHREIN, M. und B. SINGER: Untersuchungen am venösen Teil des Kreislaufs. 2. Mitt. Untersuchungen über den Bau der Venenwand. *Arch. Exptl. Path. Pharmacol.* 125: 301, 1927
118. HOLMAN, M.E.: Electrophysiology of vascular smooth muscle. *Ergebn. Physiol.* 61: 137, 1969

119. HONDA, N., W.V. JUDY and L.D. CARLSON: Effects of adrenaline and noradrenaline on ear vessels in cold and warm adapted rabbits. *J. Appl. Physiol.* 17: 758, 1962
120. HOROWITZ, J.D. and M.I. MASHFORD: A perfused vein preparation sensitive to plasmakinins. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. Exp. Path.* 263: 339, 1969
121. HUDGINS, P.M. and G.B. WEISS: Differential effects of calcium upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine, histamine and potassium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 159: 91, 1968
122. HYMAN, A.L.: The effects of bradykinin on the pulmonary veins. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 161: 78, 1968
123. ISHIOKA, T., T. MATSUMARA, Y. HONDA, A. SAGARA and T. SHIMAMOTO: The venoconstrictive property of adrenaline and bradykinin and their tachyphylaxis in isolated rabbit saphenous veins. *Angiologica* 6: 255, 1969
124. JOHANSSON, B. and D.F. BOHR: Rhythmic activity in smooth muscle from small subcutaneous arteries. *Am. J. Physiol.* 210: 801, 1966
125. JOHANSSON, B. and B. LJUNG: Spread of excitation in the smooth muscle of the rat portal vein. *Acta Physiol. Scand.* 70: 312, 1967
126. JOHANSSON, B. and B. LJUNG: Role of myogenic propagation in vascular smooth muscle response to vasomotor nerve stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 73: 501, 1968
127. JONES, T.W.: Discovery that the veins of the bats wing (which are furnished with valves) are in doubt with rhythmical contractility, and that the onward flow of blood is accelerated by each contraction. *Philosophical transactions* 1: 131, 1852

128. KARFUNKEL: Untersuchungen über die sogenannten Venenherzen der Fledermaus. Arch. Anat. Physiol. (physiol. Abt.) 538, 1905
129. KEATINGE, W.R.: The effect of general chilling on the vasodilator response to cold. J. Physiol. 139: 497, 1957
130. KEATINGE, W.R.: The effect of low temperatures on the responses of arteries to constrictor drugs. J. Physiol. (London) 142: 395, 1958
131. KEATINGE, W.R.: Mechanism of adrenergic stimulation of mammalian arteries and its failure at low temperature. J. Physiol. (London) 174: 184, 1964
132. KEATINGE, W.R.: Electrical and mechanical responses of vascular smooth muscle to vasodilator agents and vasoactive polypeptides. Circ. Res. 18: 641, 1966
133. KEATINGE, W.R.: Survival in cold water. Blackwell Scientific Publications Oxford and Edinburgh, 1969
134. KELLERMEYER, R.W. and R.C. GRAHAM: Kinins: Possible physiologic and pathologic roles in man. New Engl. J. Med. 279: 754, 1968
135. KETTEL, L.J., H.W. OVERBECK, R.M. DAUGHERTY, J.P. LILLEHEI, R.F. COBURN and F.J. HADDY: Responses of the human upper extremity vascular bed to exercise, cold, levarterenol, angiotensin, hypertension, heart failure, and respiratory tract infection with fever. J. Clin. Invest. 43: 1561, 1964
136. KOBINGER, W.: Über die unterschiedliche Beeinflussung von Widerstands- und Kapazitätsgefäßen durch verschiedene Sympathicomimetica. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. (Naunyn-Schmiedebergs) 252: 103, 1965
137. KÜNIG, E.: Klinische Bedeutung des Venendruckes. Med. Klin. 46: 1553, 1971
138. KÜGELGEN, A. von: Über das Verhältnis von Ringmuskulatur und Innendruck in menschlichen großen Venen. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 43: 168, 1955

139. LASZT, L.: Was ist Gefäßtonus? *Angiologica I*: 346, 1964
140. LEWIS, T.: Observations upon the reactions of the vessels of the human skin to cold. *Heart* 15: 177, 1930
141. LEWIS, G.P.: Active polypeptides derived from plasma proteins. *Physiol. Revs.* 40: 647, 1960
142. LOH, D. von und K. GOLENHOFEN: Temperatureinflüsse auf die Spontanaktivität der isolierten *Taenia coli* vom Meerschweinchen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 318: 35, 1970
143. LUTZ, J. and H. HEINRICH: Influence of the blood pressure level and the mode of contraction on the strength of drug induced vasoconstriction. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 345: 327, 1973
144. LUTZ, H. und H. STOECKEL: Physiologie und Pathophysiologie des zentralen Venendruckes. In: *Anaesthesiologie und Wiederbelebung*, Band 34, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1969
145. MALIK, K.U.: Effect of temperature changes on the tone of perfused mesenteric arteries of rat and on the perfusion pressure responses to sympathetic nerve stimulation and injected noradrenaline. *J. Pharm. Pharmacol.* 21: 472, 1969
146. MALOFF, G.: Pharmakologische Versuche an isolierten Venen des Menschen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 229: 38, 1931
147. MARK, A.L. and J.W. ECKSTEIN: Venomotor tone and central venous pressure. *Med. Clin. North Am.* 52: 1077, 1968
148. MARK, A.L., TETSUJI IIZUKA, M.G. WENDLING and J.W. ECKSTEIN: Responses of saphenous and mesenteric veins to administration of dopamine. *J. Clin. Invest.* 49: 259, 1970

149. MARTIN, R.P. and W.F.M. WALLACE: The effect of temperature on the response of the perfused rabbit ear artery to electrical stimulation. *J. Physiol. (London)* 207: 80P, 1970
150. MASON, D.T. and K.L. MELMON: Effects of bradykinin on forearm venous tone and vascular resistances in man. *Circ. Res.* 17: 106, 1965
151. MC CLELLAND, R.J., S. MC GRANN and W.F.M. WALLACE: Evidence that the responses of the perfused rabbit ear arteries are influenced by the environmental conditions of the animal. *J. Physiol. (London)* 205: 5P, 1969
152. MELLANDER, S.: Comparative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 50: Suppl. 176, 1960
153. MELLANDER, S.: Comparative effects of acetylcholine, butyl-nor-synephrine (Vasculat), noradrenaline, an ethyl-adrianol (Effontil) on resistance, capacitance and precapillary shincter vessels and capillary filtration in cat skeletal muscle. *Angiologica* 3: 77, 1966
154. MELLANDER, S. and B. JOHANSSON: Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol. Revs.* 20: 117, 1968
155. MELLANDER, S., B. ÖBERG and H. ODELRAM: Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer. *Acta Physiol. Scand.* 61: 34, 1964
156. MILLARD, R.W. and O.B. REITE: Peripheral vascular response to norepinephrine at temperatures from 2 to 40 degrees C°. *J. Appl. Physiol.* 38: 26, 1975
157. MISLIN, H.: Das Elektrovenogramm (Evg) der isolierten Flughautvene (Chiroptera). *Experientia* 4: 28, 1948

158. MOOG, E. und J. FISCHER: Vergleich der Wirkungen verschiedener biogener Amine und Polypeptide auf den arteriellen und venösen Lungenkreislauf. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharmacol. 247: 325, 1964
159. NAGASAKA, T. and L.D. CARLSON: Effects of blood temperature and perfused norepinephrine on vascular responses of rabbit ear. Am. J. Physiol. 220: 289, 1971
160. NETO, F.R., A.P. CORRADO and M.R.E. SILVA: Apnea, bradycardia, hypotension and muscular contraction induced by intracarotid injection of bradykinin. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 190: 316, 1974
161. PAULI, G.R., H. VORTHALER und H.L. THRON: Die phasische Spontanaktivität des isolierten Helixstreifens aus Rattenaorta unter dem Einfluß von Temperaturänderungen. Sonderdruck aus: Pflügers Arch. ges. Physiol. 307: 36, 1969
162. PEIPER, U., L. GRIEBEL and W. WENDE: Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by noradrenaline and depolarisation: Two different mechanisms. Pflügers Arch. ges. Physiol. 330: 74, 1971
163. PEIPER, U., L. GRIEBEL und W. WENDE: Unterschiedliche Temperaturabhängigkeit der Gefäßmuskelkontraktion nach Aktivierung durch Kalium-Depolarisation bzw. Noradrenalin. Pflügers Arch. ges. Physiol. 324: 67, 1971
164. PETERSEN, H.: Rhythmische Spontankontraktionen an Gefäßen. Z. Biol. 97: 378, 1936
165. PISSEMSKI, S.A.: Über den Einfluß der Temperatur auf die peripheren Gefäße. Pflügers Arch. ges. Physiol. 156: 426, 1914
166. PRECHT, H., J. CHRISTOPHERSON, H. HENSEL and W. LARCHER (edt.): Temperature and life. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1973

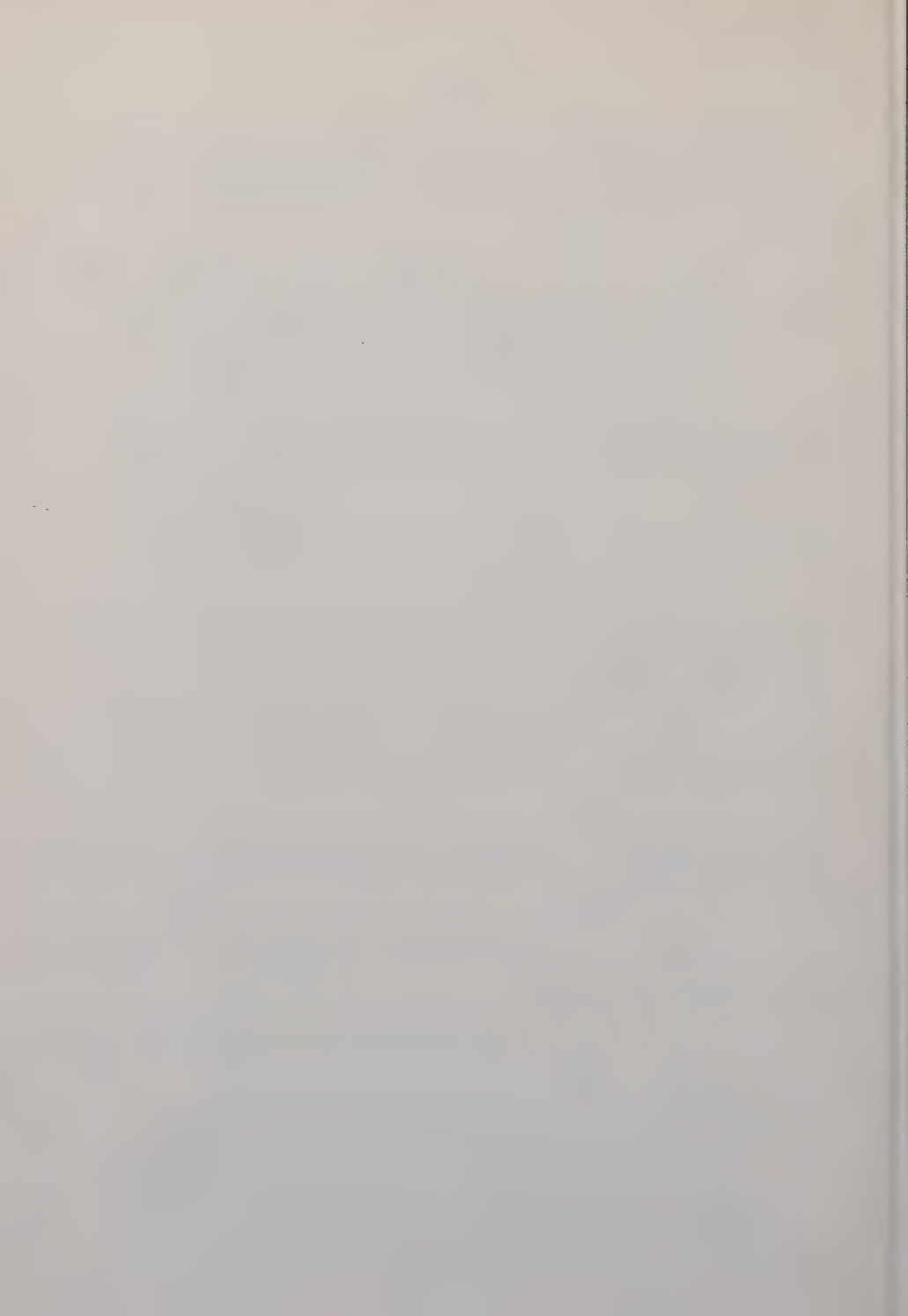
167. RAHE, G., T. RUSSEL, J. SCOTT and F.J. HADDY:
Comparison of vasodilator and edemogenic actions of
bradykinin and histamine in dog forelimb. Clin. Res.
11: 54, 1963
168. REICHEL, H.: Muskelphysiologie. Berlin-Göttingen-
Heidelberg, Springer-Verlag 1960
169. REICHGOTT, M.J., P. FOSYTH and K.L. MELMON: Effects
of bradykinin and autonomic nervous system inhibition
on systemic and regional hemodynamics in the unanes-
thetized rhesus monkey. Circ. Res. 29: 367, 1971
170. REISSMANN, K.R. and S. KAPOOR: Dynamics of hypother-
mic heart muscle (heart lung preparation). Am. J.
Physiol. 184: 162, 1956
171. ROCHA E SILVA, W.T. BERALDO and G. ROSENFELD:
Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating
factor released from globulin by snake venoms and by
trypsin. Am. J. Physiol. 156: 261, 1949
172. RODDIE, I.C.: The transmembrane potential changes
associated with smooth muscle activity in turtle
arteries and veins. J. Physiol. (London) 163: 138,
1962
173. RODDIE, I.C. and A.C. SCOTT: Some differences in the
responses of arterial and venous smooth muscle to
temperature change. J. Physiol. (London) 201: 43P,
1969
174. ROGERS, L.A., R.A. ATKINSON and J.P. LONG: Responses
of isolated perfused arteries to catecholamines and
nerve stimulation. Am. J. Physiol. 209: 376, 1965
175. ROSSBERG, F. and R. SINZ: Determination and tempe-
rature dependence of modulation rhythms of the
isolated heart of warm blooded animals. Acta Biol.
Med. Ger. 30: 883, 1973
176. RÜEGG, J.C.: Smooth muscle tone. Physiol. Revs. 51:
201, 1971

177. RÜTTNER, J.R. und H.J. LEU (Hgrs.): Die Venenwand. Verlag Hans Huber Bern-Stuttgart-Wien, 1971
178. SALISBURY, P.F., C.E. CROSS and P.A. RIEBEN: Integrative study of the circulation in moderate hypothermia. *Am. J. Card.* 12: 184, 1963
179. SAMS, W.M. and R.K. WINKELMANN: Temperature effects on isolated resistance vessels of skin and mesentery. *Am. J. Physiol.* 216: 112, 1969
180. SCHMIDT, R.F. and J.J. CHANG: Aktionspotential und Mechanogramm von Purkinje-Fäden in tiefer Temperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 272: 393, 1961
181. SHEPHERD, J.T.: Role of the veins in the circulation. *Circ.* 33: 484, 1966
182. SHIBATA, S.: Effect of prolonged cold storage on the contractile response of strips of rabbit aorta to various agents. *Circ. Res.* 14: 179, 1969
183. SMITH, D.J.: Constriction of isolated arteries and their vasa vasorum produced by low temperatures. *Am. J. Physiol.* 171: 528, 1952
184. SOMLYO, A.P. and A.V. SOMLYO: Vascular smooth muscle. *Pharmacol. Revs.* 20 (4): 197, 1968
185. SOMLYO, A.P. and A.V. SOMLYO: Vascular smooth muscle. *Pharmacol. Revs.* 22 (2): 249, 1970
186. STÜBEL: Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 129: 1, 1909
187. STÜRMER, E. and A. CERLETTI: Bradykinin. *Am. Heart J.* 62: 149, 1961
188. SU, C., J.A. BEVAN and R.C. URSILLO: Electrical quiescence of pulmonary artery smooth muscle during sympathicomimetic stimulation. *Circ. Res.* 15: 20, 1964
189. SURGEON, I.C. and W.F.M. WALLACE: The effect of temperature on the sensitivity to noradrenaline of isolated perfused ear and mesenteric arteries of ox, sheep and pig. *Ir. J. Med. Sci.* 144: 233, 1975

190. TEMPLETON, G.H., K. WILDENTHAL, J.T. WILLERSON and W.C. REARDON: Influence of temperature on the mechanical properties of cardiac muscle. *Circ. Res.* 34: 624, 1974
191. THAUER, R.: The circulation in hypothermia of non-hibernating animals and men. In: *Handbook of Physiology Section II, Circ. Vol. 3* p. 1899. American Physiological Society, Washington D.C., 1965
192. THRON, H.L.: Der Einfluß der Umgebungstemperatur auf die peripheren Blutgefäße. *Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk.* 11: 36, 1964
193. THRON, H.L.: Das Verhalten peripherer Blutgefäße in vivo bei passiven und aktiven Weitenänderungen. Vergleichende Untersuchungen an kapazitiven und Widerstandsgefäßen. *Arch. Kreisl.-Forsch.* 52: 1, 1967
194. THRON, H.L., K.D. SCHEPPOKAT, A. HEYDEN und O.H. GAUER: Das Verhalten der kapazitiven und der Widerstandsgefäße der menschlichen Hand in Abhängigkeit von thermischen Einflüssen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 266: 150, 1958
195. THRON, H.L., K.D. SCHEPPOKAT und A. HINTZE: Über das Verhalten der kapazitiven und der Widerstandsgefäße der menschlichen Hand im Verlaufe einer durch tiefe willkürliche Inspiration ausgelösten kurzdauernden Vasoconstriction. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 270: 239, 1960
196. THURAU, K. und K. KRAMER: Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufs. Aufhebung der Autoregulation durch muskultrope Substanzen und druckpassives Verhalten des Glomerulusfiltrates. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 269: 77, 1959
197. TIGERSTEDT, R.: *Die Physiologie des Kreislaufes.* Bd. 3, Berlin und Leipzig, 1922, Walter de Gruyter-Vereinigung Wissenschaftlicher Verleger

198. TRAUTWEIN, W. und J. DUDEL: Aktionspotential und Mechanogramm des Katzenpapillarmuskels als Funktion der Temperatur. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 260: 104, 1954
199. TSURU, H., N. ISHIKAWA and T. SHIGEI: Responsiveness of isolated dog veins to bradykinin: distribution and a possible correlation with genesis of the venous system. *Jpn. J. Pharmacol.* 24: 931, 1974
200. VANHOUTTE, P.M. and R.R. LORENI: Effect of temperature on reactivity of saphenous, mesenteric, and femoral veins of the dog. *Am. J. Physiol.* 218: 1746, 1970
201. VANHOUTTE, P.M. and J.T. SHEPHERD: Effect of temperature on reactivity of isolated cutaneous veins of the dog. *Am. J. Physiol.* 218: 187, 1970
202. VANHOUTTE, P.M. and J.T. SHEPHERD: Effect of cooling on beta-receptor mechanisms in isolated saphenous veins of the dog. *Arch. int. de Pharmacodynamie et de Thérapie.* 185: 208, 1970
203. WARD, M.R. and S. THESLEFF: The temperature dependence of action potentials in rat skeletal muscle fibres. *Acta Physiol. Scand.* 91: 574, 1974
204. WEBB-PEPLOE, M.M.: Cutaneous venoconstrictor response to local cooling in the dog. *Circ. Res.* 24: 607, 1969
205. WEBB-PEPLOE, M.M. and J.T. SHEPHERD: Veins and their control. *New England J. Med.* 278: 317, 1968
206. WEBB-PEPLOE, M.M. and J.T. SHEPHERD: Responses of the superficial limb veins of the dog to changes in temperature. *Circ. Res.* 22: 737, 1968
207. WEBB-PEPLOE, M.M. and J.T. SHEPHERD: Response of dog's cutaneous veins to local and central temperature changes. *Circ. Res.* 23: 693, 1968
208. WEBB-PEPLOE, M.M. and J.T. SHEPHERD: Peripheral mechanism involved in response of dogs cutaneous veins to local temperature change. *Circ. Res.* 23: 701, 1968

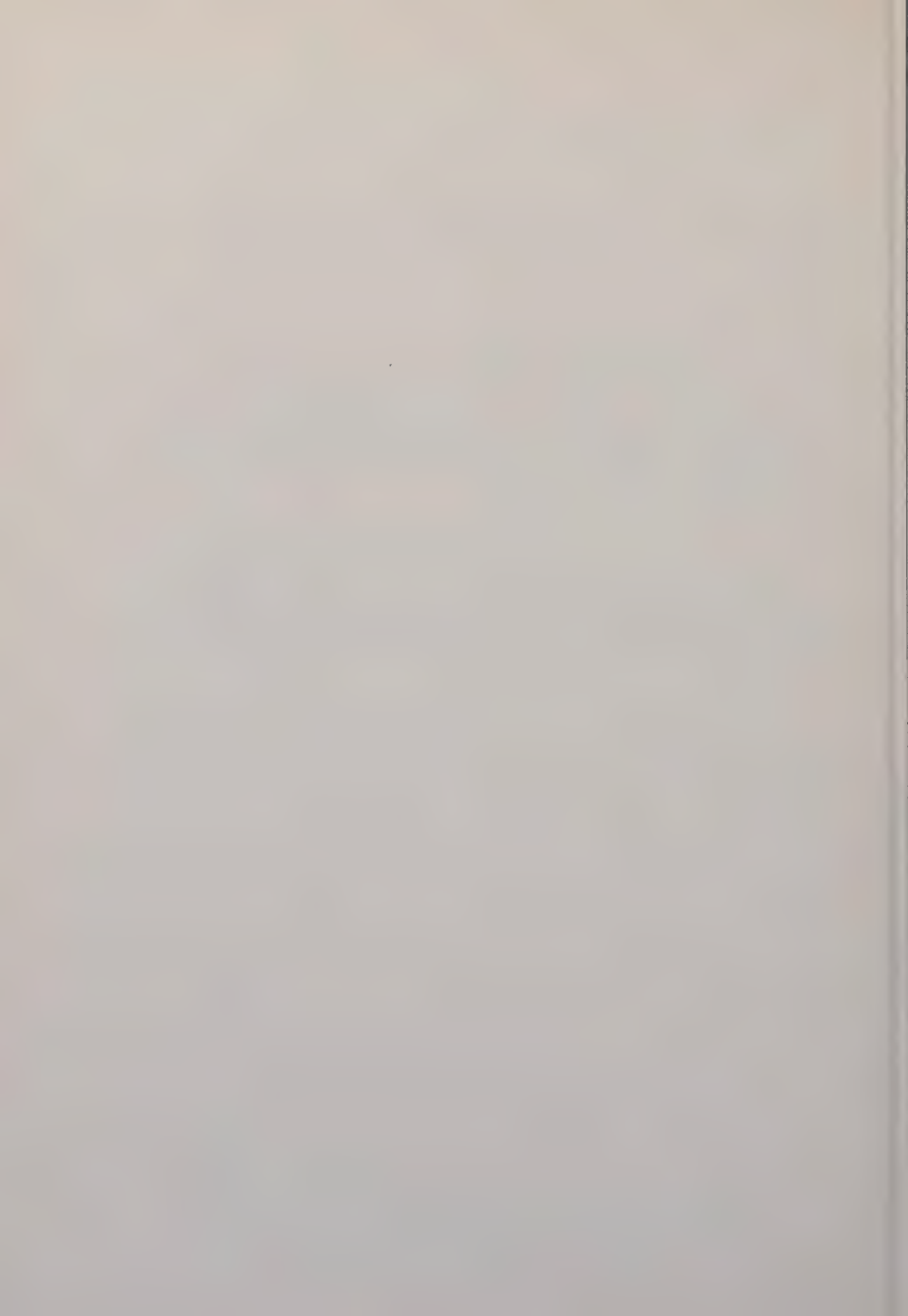
209. WEBB-PEPLOE, M.M. and J.T. SHEPHERD: Beta-receptor mechanism in the superficial limb veins of the dog. *J. Clin. Invest.* 48: 1328, 1969
210. WEISS, S.: Über Spontankontraktionen überlebender Arterien. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 181: 213, 1920
211. WENDE, W. und U. PEIPER: Wechselwirkung von Kalium und Noradrenalin auf die Spannungsentwicklung des isolierten Gefäßmuskels. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 320: 133, 1970
212. WIEDEMANN, M.P.: Effect of venous flow on frequency of venous vasomotion in the bat wing. *Circ. Res.* 5: 641, 1957
213. WIEDEMANN, M.P.: Response of subcutaneous vessels to venous distension. *Circ. Res.* 7: 238, 1959
214. WIEDEMANN, M.P.: Pressure variations in small veins in the hindleg of the dog. *Circ. Res.* 8: 440, 1960
215. WIEDERHELM, C.A.: Effect of temperature and transmural pressure on contractile activity of vascular smooth muscle. *Bibliotheca Anat.* 9: 321, 1967
216. WOOD, J.E.: The veins. Boston: Little, Brown and Company, 1965
217. ZIMMERMAN, B.G., F.M. ABOUD and J.W. ECKSTEIN: Comparison of the effects of sympathicomimetic amines upon venous and total vascular resistance in the foreleg of the dog. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 139: 290, 1963
218. ZITNIK, R.S., E. AMBROSIONI and J.T. SHEPHERD: Effect of temperature on cutaneous venomotor reflexes in man. *J. Appl. Physiol.* 31: 507, 1971
219. ZITNIK, R.S. and J.T. SHEPHERD: Control of the venous system in man. In: *Progress in Cardiology*, ed. by Paul N. Yu and J.F. Goodwin, Lea & Febiger Philadelphia, 1972



Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. K. Hierholzer für die Aufnahme in seinem Institut bedanken.

Herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. L. Thron für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Ratschläge und Anregungen bei der Durchführung der Arbeit. Besonders hervorheben möchte ich die nette persönliche Atmosphäre, die die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. H. L. Thron kennzeichnete.

Den MTA Frau Jutta Nöring und Frau Reinhardt möchte ich schließlich für ihre ausgeprägte Hilfsbereitschaft in Fragen der technischen Durchführung dieser Arbeit danken.



Lebenslauf

22. 9. 1947	In Berlin als Sohn des Arztes Dr. Hans-Joachim Herbst und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Mack, geboren
1954 - 1960	Besuch der Grundschule in Berlin
1960 - 1967	Besuch des Arndt-Gymnasiums in Berlin. Abschluß am 17. 2. 1967 (Reifeprüfung)
1967 - 1973	Medizinstudium in Berlin
März 1968	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
März 1970	Ärztliche Vorprüfung
August 1973	Medizinisches Staatsexamen
1. 10. 1973 - 31. 1. 1974	Pflichtassistent im Städt.-Behring-Krankenhaus (Chirurgie)
1. 3. - 30.6.1974	Pflichtassistent im Klinikum Steglitz (Klinische Physiologie)
1. 9. - 31.12.1974	Pflichtassistent im Klinikum Steglitz (Innere Medizin)
2. 1. 1975	Ärztliche Approbation
seit dem 10.2.1975	Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Heckeshorn

CONTENTS

1. Introduction	1
2. Theoretical background	2
3. Methodology	3
4. Results	4
5. Discussion	5
6. Conclusion	6
7. References	7
8. Appendix	8
9. Bibliography	9
10. Index	10
11. Glossary	11
12. Acknowledgements	12
13. Author's note	13
14. Contact information	14
15. Declaration of interest	15
16. Funding sources	16
17. Data availability	17
18. Ethics approval	18
19. Conflicts of interest	19
20. Author contributions	20
21. Correspondence	21
22. Supplementary materials	22
23. Additional information	23
24. Publisher's note	24
25. Copyright	25

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 (Ecke Bleibtreustr.) 1 Berlin 12



312 88 85
313 81 98